

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-501085

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)2月2日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 K 5/06		8318-4H	
A 6 1 K 31/195	A B E	9454-4C	
C 0 7 K 5/02			
5/078			

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 34 頁)

(21) 出願番号	特願平6-506852
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)8月28日
(85) 翻訳文提出日	平成6年(1994)5月6日
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 3 / 0 2 3 2 9
(87) 国際公開番号	W O 9 4 / 0 5 6 9 3
(87) 国際公開日	平成6年(1994)3月17日
(31) 優先権主張番号	P 4 2 2 9 4 4 7 . 9
(32) 優先日	1992年9月3日
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)
(31) 優先権主張番号	P 4 2 4 3 4 9 6 . 3
(32) 優先日	1992年12月22日
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)

(71) 出願人	ベーリンガー インゲルハイム コマンデ イトゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 デー55216 インゲル ハイム アム ライン ポストファッハ 200
(72) 発明者	エッセル フランツ ドイツ連邦共和国 デー55218 インゲル ハイム アム ライン ポーゼナー シュ トラーセ 30
(74) 代理人	弁理士 中村 稔 (外7名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なアミノ酸誘導体、その製造方法及びこれらの化合物を含む医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は一般式 I

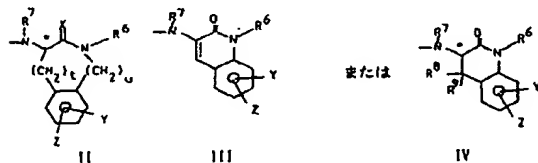
O

||

R¹-C-A¹-B

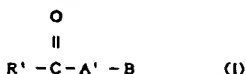
(I)

により表される新規アミノ酸誘導体及びこれらの医薬上
許される塩、並びにその調製及び使用に関する。(式中、
基Bは-A²-NR²R³またはR³であり、基R³は



であり、かつR¹、A¹、A²、R²、R³、R³、R³、R³、
R³、X、Y、Z、t及びuは明細書に記載された意味を
有する) 新規化合物は有益なニューロキニン (タキキニ
ン) 拮抗物質である。

1. 一般式 I



により置換されるアミノ酸誘導体またはこれらの医薬上許される塩。

【式中、

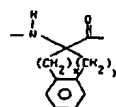
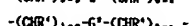
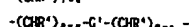
R¹ はビニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールビニル、ヘテロアリールビニル、アリールオキシアルキル、アリールアルキルオキシ、(C₁₋₆)シクロアルキル、(C₁₋₆)シクロアルキルアルキル、ビシクロヘプチルもしくはビシクロヘプチルアルキル（置換されていなくてもよく、また1〜3個のメチル基により置換されていてもよい）、アダマンチル、アダマンチルアルキル、デカリン、デカリンアルキル、テトラリン、テトラリンアルキル、ジフェニルアルキル、ジ（アリールアルキル）アミノアルキルまたはアリールアルキルアミノアルキル（アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アルキルカルボニルまたはシアノを置き、ヘテロアリールはインドリル、1位でアルキルまたはベンジルにより置換されたインドリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリルまたはチエニルであり、またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む）であり、

A¹ はD-またはL-アラニン(Ala)、D-またはL-バリン(Val)、D-またはL-ロイシン(Leu)、D-またはL-イソロイシン(Ile)、D-またはL-セリン(Ser)、D-またはL-トレオニン(Thr)、D-またはL-アロトレオニン、D-またはL-システイン(Cys)、D-またはL-メチオニン(Met)、D-またはL-フェニルアラニン(Phe)、D-またはL-トリプトファン(Trp)、N-ホルミル保護Trp、D-またはL-チロシン(Tyr)、D-またはL-プロリン(Pro)、D-またはL-ジヒドロプロリン(ΔPro)、例えば、3、4-ジヒ

ドロプロリン(Δ(3,4)-Pro)、D-またはL-ヒドロキシプロリン(Pro(OH))、例えば、3-ヒドロキシプロリン(Pro(SOH))及び4-ヒドロキシプロリン(Pro(4OH))、D-またはL-アゼチジン-2-カルボン酸(Azt)、D-またはL-チオプロリン(Trp)、D-またはL-アミノプロリン(Pro(NH₂))、例えば、3-アミノプロリン(Pro(SNH₂))及び4-アミノプロリン(Pro(4NH₂))、D-またはL-ヒドログルタミン酸(pGlu)、D-またはL-2-アミノイソグルタミン酸(Aib)、D-またはL-2、3-ジアミノプロピオン酸、D-またはL-2、4-ジアミノ酪酸、D-またはL-グルタミン酸(Glu)、D-またはL-アスパラギン酸(Asp)、D-またはL-グルタミン(Gln)、D-またはL-アスパラギン(Asn)、D-またはL-リシン(Lys)、D-またはL-アルギニン(Arg)、D-またはL-ヒスチジン(His)、D-またはL-オルニチン(Orn)、D-またはL-ヒドロキシペリジンカルボン酸、例えば、5-ヒドロキシペリジン-2-カルボン酸、D-またはL-メルカプトプロリン(Pro(SH))、例えば、3-メルカプトプロリン(Pro(SSH))及び4-メルカプトプロリン(Pro(4SH))、Trp(O₂)、Met(O₂)、Trp(O₂)またはMet(O₂)、及びこれらの幾何異性体であり、これらの中に含まれるヒドロキシ基及びアミノ基は通常の保護基（例えば、アシル、カルバモイルまたはアラルキル（特に、ベンジル））により保護されていてもよい；

B は基-A¹-NR²R³または-R⁴であり、

A¹ はフェニル基、1、2または3-置換フェニル基、ヘテロアリール基シクロヘキシル基もしくはシクロペンチル基、ナフチル基またはモノもしくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基を含む脂肪族性α-アミノ酸であり、この環式基またはアミノ基はアミノ酸の主鎖から1〜8員の環により分離されており、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、シアノまたは1-ピロリジニルであってもよく、また1〜8員の環中で、環の員は、それらが下記の3種の環の一つを生じるように配置されている-CHR⁵-C(O)-、-O-、-S-及び/または-NR⁶-であってもよく、



【式中、x及びyは互いに独立に1または2である】

の二つであり、

R²及びR³は互いに独立にアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヒドロキシ（アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、アルキルチオ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノまたはシアノであり、またはフェニル基の2個の隣接位置は-O-(CH₂)₂-OHにより連結されており；ヘテロアリールはインドリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリルまたはチエニルであり；またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む）であり、または



が一般式

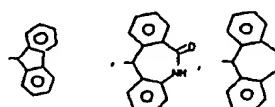


の環であり、

【式中、m及びnはそれぞれ0、1、2または3であり、これらの合計は2、3、4または5であり、

sは2または3であり、

Wは基

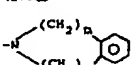


【式中、G¹は-C(O)O-または-C(O)-NR⁷-であり、G²は-O-、-S-、-NR⁷-C(O)-O-、-NR⁷-C(O)-、-NR⁷-C(O)-NR⁷-または-O-C(O)-NR⁷-であり、かつR⁷は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり、アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノであり、またアルキル基は1〜3個の炭素原子を含む；一つの環が1個より多い-CHR⁵-基を含む場合には、R⁵はこれらの-CHR⁵-基の一つ中でアルキルアリールまたはアラルキルのみであってもよい、

またR²及びR³がアルキルまたはアラルキルである場合、また



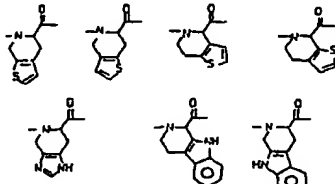
が一般式



を形成し、m及びnがそれぞれ0、1、2または3であり、これらの合計が2、3、4または5である場合には、環はCH₂ではなく、または

A¹はLeu、Ile、Nle、Val、Metまたは

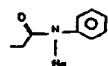
基



及び

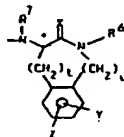
特表平7-501085 (3)

(CH₂)₁₋₃-アリール、CH(アリール)₂、シクロペンチル、(CH₂)₁₋₃-シクロヘキシル、ピリジルまたは



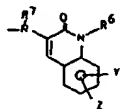
(アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロまたはアルキルチオであり、またはフェニル基の2個の隣接位置は-O-(CH₂)₁₋₃-O-により連結されており、またアルキルは1〜3個の炭素原子を含む)である]、

R⁵は式



II

または



III

のアミンであり、

(式中、

R⁵はアラルキル、ジアラルキル(これらの基中、アリールはフェニルまたはナフチルであり、かつアルキルは(C₁₋₃)アルキルである)、ヘテロアリール-(C₁₋₃)アルキル(ヘテロアリールは2-、3-もしくは4-ピリジルまたは2-もしくは3-チエニルである)、フェニルアミノ-(C₁₋₃)アルキル、ナフチルアミノ-(C₁₋₃)アルキルまたはN-フェニルアルキルピペリジニル(列記されたフェニル基は置換されておらず

または1個、2個もしくは3個の置換基(これらは互いに独立に(C₁₋₃)アルキル、好ましくはメチル、(C₁₋₃)アルコキシ、好ましくはメトキシ、ジメチルアミン、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CNまたはOCF₃である)を含む)であり、R⁵は水素または(C₁₋₃)アルキルであり、

XはOまたはH₂であり、

Y及びZは互いに独立に水素、(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルキルオキシ、ベンジルオキシ(そのフェニル基は置換されておらず、または1個、2個もしくは3個の置換基(これらは互いに独立に(C₁₋₃)アルキル、好ましくはメチル、(C₁₋₃)アルコキシ、好ましくはメトキシ、ジメチルアミン、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CNまたはOCF₃である)を含む)、OCF₃、ハロゲン、CF₃、CN、CH₃NH₂、CONH₂、

N-(C₁₋₃-アルキル)₂、

NH-(C₁₋₃)アルキルカルボニル、

N-(C₁₋₃-アルキル)-N-(C₁₋₃)アルキルカルボニル、

NH₂またはNH-(C₁₋₃)アルキルであり、またはYとZが互いに隣接位置にある場合には、両方が一緒になって-OC(=O)-、OC(=O)CH₂-または(CH₂)₂を表し、

t及びuは下記の意味の一つを有し、

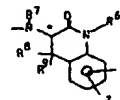
(a) t及びuは0である

(b) tは1であり、かつuは0である

(c) t及びuはそれぞれ1である

(d) tは2であり、かつuは0である

またtが1であり、かつuが0である場合には、R⁵はまた式IV



IV

のアミンである

(式中、

R⁵、R⁶、Y及びZは上記の意味を有し、かつ

R⁵は水素であり、かつR⁶はヒドロキシ、(C₁₋₃)アルコキシ、フェニル-(C₁₋₃)アルキルオキシ、ナフチル-(C₁₋₃)アルキルオキシまたは(C₁₋₃)アルキルカルボニルであり、または

R⁵及びR⁶の両方が酸素または-OCH₂CH₂O-であり、かつ

C^{*}のキラリティーはRまたはSであってもよい]

2 R⁶がビニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールビニル、ヘテロアリールビニル、アリールオキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ジ(アリールアルキル)アミノアルキルまたはアリールアルキルアミノアルキル(アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノであり、ヘテロアリールはインドリル、1位でアルキルまたはベンジルにより置換されたインドリル、ピリジルピロリル、イミダゾリルまたはチエニルであり、またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む)であり、

A¹がD-またはL-アラニン(Ala)、D-またはL-バリン(Val)、D-またはL-ロイシン(Leu)、D-またはL-イソロイシン(Ile)、D-またはL-セリン(Ser)、D-またはL-トレオニン(Thr)、D-またはL-アロトレオニン、D-またはL-システイン(Cys)、D-またはL-メチオニン(Met)、D-またはL-フェニルアラニン(Phe)、D-またはL-トリプトファン(Trp)、N-ホルミル保護Trp、D-またはL-チロシン(Tyr)、D-またはL-プロリン(Pro)、D-またはL-ジデヒドロプロリン(ΔPro)、例えば、3, 4-ジデヒドロプロリン(Δ(3,4)-Pro)、D-またはL-ヒドロキシプロリン(Pro(OH))、例えば、3-ヒドロキシプロリン(Pro(SOH))及び4-ヒドロキシプロリン(Pro(4OH))、D-またはL-アゼチジン-2-カルボン酸(Azt)、D-またはL-チオプロリン(Thp)、D-またはL-アミノプロリン(Pro(OH₂))、例えば、3-アミノプロリン(Pro(SNH₂))及び4-アミノプロリン(Pro(4NH₂))、D-またはL-ピログルタミン酸(pGlu)、D-またはL-2-アミノイソ酪酸(Aib)、D-

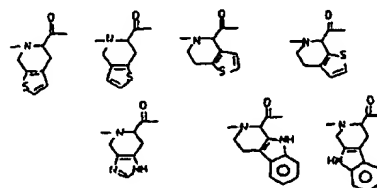
またはL-2, 3-ジアミノプロピオン酸、D-またはL-2, 4-ジアミノ酪酸、D-またはL-グルタミン酸(Glu)、D-またはL-アスパラギン酸(Asp)、D-またはL-グルタミン(Gln)、D-またはL-アスパラギン(Asn)、D-またはL-リシン(Lys)、D-またはL-アルギニン(Arg)、D-またはL-ヒスチジン(His)、D-またはL-オルニチン(Orn)、D-またはL-ヒドロキシピペリジニルカルボン酸、例えば、5-ヒドロキシピペリジニル-2-カルボン酸、D-またはL-メルカプトプロリン(Pro(SH))、例えば、3-メルカプトプロリン(Pro(SSH))及び4-メルカプトプロリン(Pro(4SH))、Tpr(O)、Met(O)、Tpr(O₂)またはMet(O₂)、及びこれらの幾何異性体であり、これらの中に含まれるヒドロキシ基及びアミノ基は通常の保護基(例えば、アシル、カルバモイルまたはアラルキル(特に、ベンジル))により保護されていてもよく、かつ

Bが基-A¹-NR⁵R⁶である場合、

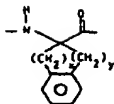
A²がフェニル基、一置換、二置換または三置換フェニル基、ヘテロアリール基、シクロヘキシル基もしくはシクロペンチル基またはモノ-もしくはジ-C₁₋₃アルキルアミノ基を含む脂質酸和性α-アミノ酸であり、この環式基またはアミノ基はアミノ酸の主鎖から1〜8員の鎖により分離されており、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、シアノまたは1-ピロリジニルであり、鎖は請求の範囲第1項に定義されたとおりであり、または

A²がLeu、Ile、Nle、Val、Metまたは

基



及び



(式中、x及びyは互いに独立に1または2である)

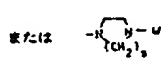
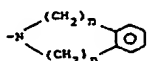
の二つであり、

R¹及びR²が互いに独立にアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヒドロキシ(アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルを被し、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノを被し;ヘテロアリールはインドリル、ピリゾル、ピロリル、イミダゾリルまたはチエニルを被し;またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む)であり、または

基

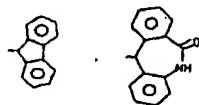


が一般式



の項である

[式中、m、n及びsは請求の範囲第1項に定義されたとおりであり、かつWは基



-(CH₂)_s-アリール、CH(アリール)_s、シクロペンチルまたは(CH₂)_s-シクロ



である請求の範囲第7項に記載の化合物。

8. A¹が非環式アミノ酸または環式アミノ酸、例えば、(O-ベンジル)Ser、(O-置換ベンジル)Ser、(O-ベンジル)Thr、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、3-(1-ピロリル)-アラニン、3-(2,5-ジメチル-1-ピロリル)-アラニン、3-(1-インドリル)-アラニン、2-アミノ-4-(1-ピロリル)-酪氨酸、2-アミノ-5-(1-ピロリル)-酪氨酸、2-アミノ-6-(1-ピロリル)-カプロン酸、Leu、Lys(Z)、3-(2-チエニル)-アラニン、3-(3-ベンゾチエニル)-アラニン、3-(1-イソインドリノニル)-アラニン、(O-ベンジル)Asp、(O-ベンジル)Glu、Trp、(N-Me)Trp、His、3-(2-チアゾリル)-アラニン、3-ジメチルアミノアラニン、-(O-メチル)Tyr、または2-ナフチルアラニン、

ヘキシルである

(アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルを被し、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノである)

請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. R¹がアリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ジ(アリールアルキル)アミノアルキル(アリールはフェニルまたは一置換もしくは二置換フェニルを被し、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲンまたはアルコキシであり、ヘテロアリールはインドリル、1位でアルキルまたはベンジルにより置換されたインドリルを被し、またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む)、特



または



好ましくは



を表す請求の範囲第1項または第2項に記載の化合物。

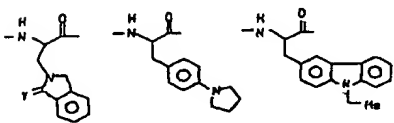
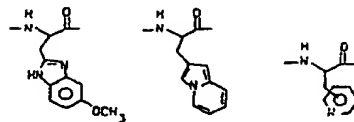
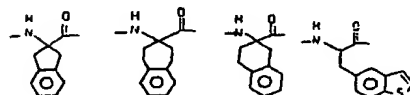
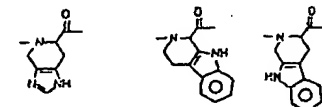
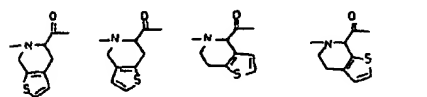
4. A¹が、側鎖中に1個または2個の極性官能基、例えば、OH、COOH、NH₂、グアニジン、CONH₂、SHを有するアミノ酸である請求の範囲第1項、第2項または第3項に記載の化合物。

5. A¹の側鎖中の官能基がOHである請求の範囲第4項に記載の化合物。

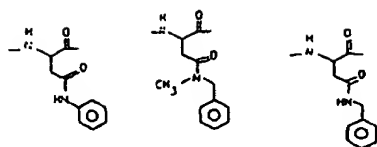
6. A¹がSer、Thr、Trp(For)またはTyrである請求の範囲第1項、第2項または第3項に記載の化合物。

7. A¹がProまたは4-ヒドロキシプロリンである請求の範囲第1項、第2項または第3項に記載の化合物。

8. A¹が2-S-配置を有する4-ヒドロキシプロリン、更に特別に



Y=H、またはO

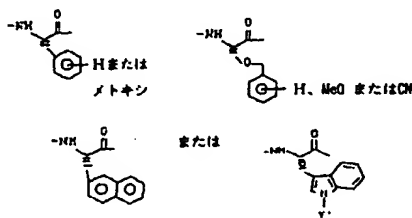


(これらのアミノ酸に含まれるフェニル基は一置換、二置換または三置換されていてもよく、これらの置換基は互いに独立にハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノであり、そのアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含み、かつ

上記のアミノ酸はS-配置で存在することが好ましい)

を要す請求の範囲第1項〜第8項のいずれか一項に記載の化合物。

10. A² が



Y' = H または Me

である請求の範囲第9項に記載の化合物。

11. R¹ 及び R² が互いに独立にメチル、ベンジル、フェネチル(その中に含まれるフェニル基は1個または2個のメトキシ基により置換されている)またはジリジメチルを要す請求の範囲第1項〜第10項のいずれか一項に記載の化合物。
12. R¹ がメチルであり、かつ R² がベンジルまたはアルコキシベンジルである

シクロヘキシル、フェニルまたはCH(フェニル); (これらのフェニル基は置換されている)である請求の範囲第15項に記載の化合物。

17. Wがフェニルである場合、これはハロゲン、アルコキシ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロまたはアルキルチオにより一置換されている請求の範囲第16項に記載の化合物。

18. フェニル基の置換基がメトキシ、塩素、メチル、エチル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロまたはメチルチオ、好ましくはメトキシ、塩素、メチル、シアノまたはメチルチオである請求の範囲第17項に記載の化合物。

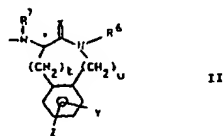
19. フェニル基の置換基が2位にある請求の範囲第17項または第18項に記載の化合物。

20. Wが基-CH(フェニル)である場合、夫々のフェニル基がハロゲン、好ましくはフッ素により置換されている請求の範囲第16項に記載の化合物。

21. -CH(フェニル)-基中で、2個のフェニル基が同一の位置、好ましくはp位で置換されている請求の範囲第16項または第20項に記載の化合物。

22. R¹ が水素、メチルまたはフェニル、特に水素またはメチルである請求の範囲第1項または第2項に記載の化合物。

23. R¹ が一般式II



の基である請求の範囲第1項〜第8項のいずれか一項に記載の化合物。

24. tが1であり、かつuが0であり、またはtが2であり、かつuが0であり、またはtとuが夫々1であり、かつR¹、R²、X、Y及びZが請求の範囲第1項に定義されたとおりである請求の範囲第23項に記載の化合物。

25. R¹ がベンジルまたはメトキシベンジルである請求の範囲第1項〜第8項、第23項及び第24項のいずれか一項に記載の化合物。

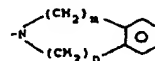
請求の範囲第11項に記載の化合物。

13. R¹ がアルコキシベンジル、好ましくは2-メトキシベンジルである請求の範囲第12項に記載の化合物。

14. 基



が環



(式中、mは1であり、かつnは1または2である)

である請求の範囲第1項〜第10項のいずれか一項に記載の化合物。

15. 基



が環



(式中、sは2または3(好ましくは2)であり、かつWは請求の範囲第1項に定義されたとおりである)

である請求の範囲第1項〜第10項のいずれか一項に記載の化合物。

16. Wが



26. R¹ が水素である請求の範囲第1項〜第8項及び第23項〜第25項のいずれか一項に記載の化合物。

27. XがOである請求の範囲第1項〜第8項及び第23項〜第26項のいずれか一項に記載の化合物。

28. Y及びZが互いに独立にメトキシ、水素、CF₃、もしくはtert. ブチルであり、または一緒になって-(CH₃)₂-である請求の範囲第1項〜第8項及び第23項〜第27項のいずれか一項に記載の化合物。

29. 適当なアミノ酸、またはペプチド誘導体の部分配列、カルボン酸及びアミンを、既知の方法を使用して逐次縮合し、得られた化合物を遊離形態または所望の塩の形態で単離することを特徴とする請求の範囲第1項〜第28項のいずれか一項に記載の化合物またはその塩の調製方法。

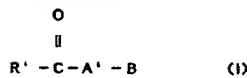
30. 請求の範囲第1項〜第28項に記載の化合物を含む医薬製剤。

31. ニューロキニン介在性疾患を治療し、予防するための請求の範囲第1項〜第28項に記載の化合物の使用。

明 細 書

新規なアミノ酸誘導体、その製造方法及びこれらの化合物を含む医薬組成物

本発明は一般式 I

(式中、Bは基-A¹-NR²R³またはR³を表す)

により表される新規なアミノ酸誘導体、及びこれらの医薬上許される塩、それらの調製方法及びこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。これらの化合物は有益なニューロキニン(タキニン)拮抗物質である。

欧州特許出願第394089号及び同第443132号明細書は、ニューロキニン拮抗作用を有するペプチドを開示している。本発明の化合物は、R¹、R²及び



の点でこれらのペプチドとはかなり異なる。

本明細書及び請求の範囲においてアミノ酸につき使用される略号は、例えば、Europ. J. Biochem., 138, 9 (1984)に記載された通常の3文字コードに一致する。その他の略号が、以下のように説明される。

Boc = t-ブトキシカルボニル
Bzl = ベンジル
CDI = カルボニルジイミダゾール
Cha = 3-シクロヘキシルアラニン
DCCI = ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCR = ジシクロヘキシル炭素
HOBT = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
Hpa = ホモフェニルアラニン
Hyp = (2S, 4R)-ヒドロキシプロリン
Pal = 3-(1-ピロリル)アラニン

フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アルキルカルボニルまたはシアノを表し、ヘテロアリールはインドリル、1位でアルキルまたはベンジルにより置換されたインドリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリルまたはチエニルであり、またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む)であり、

A¹はD-またはL-アラニン(Ala)、D-またはL-バリン(Val)、D-またはL-ロイシン(Leu)、D-またはL-イソロイシン(Ile)、D-またはL-セリン(Ser)、D-またはL-トレオニン(Thr)、D-またはL-アロトレオニン、D-またはL-システイン(Cys)、D-またはL-メチオニン(Met)、D-またはL-フェニルアラニン(Phe)、D-またはL-トリプトファン(Trp)、N-ホルミル保護Trp、D-またはL-チロシン(Tyr)、D-またはL-プロリン(Pro)、D-またはL-ジヒドロプロリン(ΔPro)、例えば、3, 4-ジヒドロプロリン(Δ3, 4-Pro)、D-またはL-ヒドロキシプロリン(Pro(OH))、例えば、3-ヒドロキシプロリン(Pro(3OH))及び4-ヒドロキシプロリン(Pro(4OH))、D-またはL-アゼチジン-2-カルボン酸(AzI)、D-またはL-チオプロリン(Thr)、D-またはL-アミノプロリン(Pro(NH₂))、例えば、3-アミノプロリン(Pro(3NH₂))及び4-アミノプロリン(Pro(4NH₂))、D-またはL-ピログルタミン酸(pGlu)、D-またはL-2-アミノイソ酪酸(AIb)、D-またはL-2, 3-ジアミノプロピオン酸、D-またはL-2, 4-ジアミノ酪酸、D-またはL-グルタミン酸(Glu)、D-またはL-アスパラギン酸(Asp)、D-またはL-グルタミン(Gln)、D-またはL-アスパラギン(Asn)、D-またはL-リシン(Lys)、D-またはL-アルギニン(Arg)、D-またはL-ヒスチジン(His)、D-またはL-オルニチン(Orn)、D-またはL-ヒドロキシペリジナルボン酸、例えば、5-ヒドロキシペリジン-2-カルボン酸、D-またはL-メルカプトプロリン(Pro(SH))、例えば、3-メルカプトプロリン(Pro(3SH))及び4-メルカプトプロリン(Pro(4SH))、Tor(O)、Met(O)、Tor(O₂)またはMet(O₂)、及びこれらの幾何異性体であり、これらの中に含まれるヒドロキシ基及びアミノ基は通常の保護基(例えば、アシル、カルバモイルま

THP = テトラヒドロフラン
TFA = トリフルオロ酢酸
Z = ベンジルオキシカルボニル
Me = メチル
Ac = アセチル
Et = エチル
DMF = ジメチルホルムアミド
DPPA = ジフェニルホスホリルアジド
PPA = ポリリン酸
RT = 室温

以下の明細書で特にことわらない限り、アミノ酸という表現は、D-形態及びL-形態の両方の天然アミノ酸及び非天然アミノ酸、更に特別にはα-アミノ酸を含むだけでなく、これらの異性体を含む。

アミノ酸が鉄鎖時(例えば、Orn)を使用しないで示される場合、これはアミノ酸のL-形態を示す。D-形態は明示される。

本発明は一般式 I



により表される新規なアミノ酸誘導体及びこれらの医薬上許される塩に関する。

(式中、

R¹はビニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールビニル、ヘテロアリールビニル、アリールオキシアルキル、アリールアルキルオキシ、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₃₋₆)シクロアルキルアルキル、ビシクロヘプタリルもしくはビシクロヘプタリルアルキル(置換されていなくてもよく、また1〜3個のメチル基により置換されていてもよい)、アダマンチル、アダマンチルアルキル、デカリン、デカリンアルキル、テトラリン、テトラリンアルキル、ジフェニルアルキル、ジ(アリールアルキル)アミノアルキルまたはアリールアルキルアミノアルキル(アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フ

たはアラルキル(特に、ベンジル))により保護されていてもよい；

Bは基-A¹-NR²R³または-R³であり、

A¹はフェニル基、1-, 2-または3-置換フェニル基、ヘテロアリール基、シクロヘキシル基もしくはシクロペンチル基、ナフチル基またはモノもしくはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基を含む脂質親和性α-アミノ酸であり、この環式基またはアミノ基はアミノ酸の主鎖から1〜8員の鎖により分離されており、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、シアノまたは1-ピロリジニルであってもよく、また1〜8員の鎖中で、鎖の員は、それらが下記の3種の鎖の一つを生じるように配置されている-C(O)-、-C(O)-、-O-、-S-及び/または-NH-であってもよく、

-(CHR¹)₁₋₈-

-(CHR¹)₁₋₈-G¹-(CHR¹)₁₋₈-

-(CHR¹)₁₋₈-G¹-(CHR¹)₁₋₈-

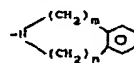
(式中、G¹は-C(O)O-または-C(O)-NH¹-であり、G¹は-O-、-S-、

-NH¹-C(O)-O-、-NH¹-C(O)-、-NH¹-C(O)-NH¹-または-O-C(O)-NH¹-であり、かつp及びqは、鎖員の全数が1〜8であるように選ばれる1〜8の全数であり、かつR²は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり、アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノであり、またアルキル基は1〜3個の炭素原子を含み；一つの鎖が1個より多い-CHR¹-基を含む場合には、R¹はこれらの-CHR¹-基の一つ中でアルキル、アリールまたはアラルキルのみであってもよい)。

またR²及びR³がアルキルまたはアラルキルである場合、また



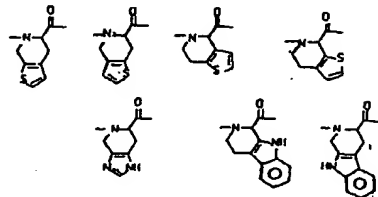
が一緒に基



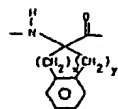
を形成し、m及びnは夫々0、1、2または3であり、これらの合計が2、3、4または5である場合には、R¹はCH₃ではなく、または

A¹はLeu、Ile、Nle、Val、Metまたは

基



及び

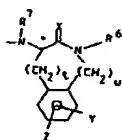


(式中、x及びyは互いに独立に1または2である)

の一つであり、

R²及びR³は互いに独立にアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヒドロキシ（アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、アルキルチオ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノまたはシアノであり、またはフェニル基の2位の隣接位置は-O-(CH₂)₁₋₃により連絡されており；ヘテロアリールはインドリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリルまたはチエニルであり；またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む）であり、または

基



II

のアミンであり、

(式中、

R⁴はアルキル、ジアリールアルキル（これらの基中、アリールはフェニルまたはナフチルであり、かつアルキルは(C₁₋₃)アルキルである）、ヘテロアリール-(C₁₋₃)アルキル（ヘテロアリールは2-、3-もしくは4-ピリジルまたは2-もしくは3-チエニルである）、

フェニルアミノ-(C₁₋₃)アルキル、

ナフチルアミノ-(C₁₋₃)アルキルまたは

N-フェニルアルキルピペリジニル（列記されたフェニル基は置換されておらず、または1個、2個もしくは3個の置換基（これらは互いに独立に(C₁₋₃)アルキル、好ましくはメチル、(C₁₋₃)アルコキシ、好ましくはメトキシ、ジメチルアミン、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CNまたはOCF₃である）を含む）であり、

R⁵は水素または(C₁₋₃)アルキルであり、

XはOまたはHであり、

Y及びZは互いに独立に水素、(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルキルオキシ、ベンジルオキシ（そのフェニル基は置換されておらず、または1個、2個もしくは3個の置換基（これらは互いに独立に(C₁₋₃)アルキル、好ましくはメチル、(C₁₋₃)アルコキシ、好ましくはメトキシ、ジメチルアミン、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CNまたはOCF₃である）を含む）、OCF₃、ハロゲン、CF₃、CN、CH₂NH₂、CONH₂、N-(C₁₋₃-アルキル)、

が一般式

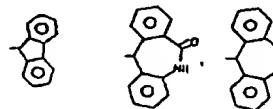


の環であり、

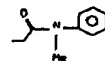
[式中、m及びnは夫々0、1、2または3であり、これらの合計は2、3、4または5であり、

aは2または3であり、

Wは基



(CH₂)_{a-1}-アリール、CH（アリール）、シクロペンチル、(CH₂)_{a-1}-シクロヘキシル、ピリジルまたは



(アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロまたはアルキルチオであり、またはフェニル基の2位の隣接位置は-O-(CH₂)₁₋₃により連絡されており、またアルキルは1〜3個の炭素原子を含む）である、

R⁶は式

NH-(C₁₋₃)アルキルカルボニル、

N-(C₁₋₃-アルキル)-N-(C₁₋₃)アルキルカルボニル、

NH₂またはNH-(C₁₋₃)アルキルであり、またはYとZが互いに隣接位置にある場合には、両方が一緒になって-OCH₂O-、OCH₂CH₂O-または(CH₂)₂を表し、

t及びuは下記の意味の一つを有し、

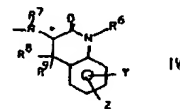
(a) t及びuは0である

(b) tは1であり、かつuは0である

(c) t及びuは夫々1である

(c) tは2であり、かつuは0である

またtが1であり、かつuが0である場合には、R⁷はまた式IV



のアミンである

(式中、

R⁸、R⁹、Y及びZは上記の意味を有し、かつ

R⁸は水素であり、かつR⁹はヒドロキシ、(C₁₋₃)アルコキシ、フェニル-(C₁₋₃)アルキルオキシ、ナフチル-(C₁₋₃)アルキルオキシまたは(C₁₋₃)アルキルカルボニルであり、または

R⁸及びR⁹の両方が酸素または-OCH₂CH₂O-であり、かつ

C^{*}のキラリティーはRまたはSであってもよい]

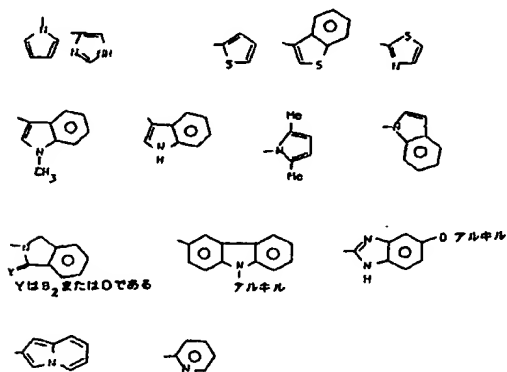
一般式Iの化合物は酸基、主としてカルボキシル基もしくはフェノールヒドロキシ基及び/またはアルカリ性の基、例えば、 Guanidino 官能基もしくはアミノ官能基を有していてもよい。それ故、一般式Iの化合物は分子内塩、医薬上使用可能な無機塩、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸または有機酸（例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸または酢酸）との塩、または医薬上使用

用可能な塩基、例えば、アルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩、水酸化亜鉛もしくは水酸化アンモニウムまたは有機アミン、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、等との塩として存在してもよい。

新規アミノ酸誘導体のキラル中心はR、SまたはR、S-配座を有してもよい。

A' の定義中に含まれる "ヘテロアリール" という表現は、1個または2個のヘテロ原子、即ち、1個もしくは2個の窒素原子または1個の硫黄原子と1個の炭素原子を含む単環式、二環式または三環式の芳香族環系を被す。その基は必要により1個もしくは2個の置換基 (C₁₋₃アルキル) もしくは1個のオキシ基または1個のアルコキシ基を含んでもよい。

好適なヘテロアリール基の例は、下記の基である。



ルキルオキシ、ジ (アリールアルキル) アミノアルキルまたはアリールアルキルアミノアルキル (アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルであり、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノであり、ヘテロアリールはインドル、1位でアルキルまたはベンジルにより置換されたインドル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリルまたはチニルであり、またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む) であり、

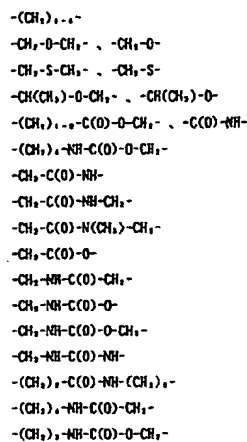
A' が D-またはL-アラニン (Ala)、D-またはL-バリン (Val)、D-またはL-ロイシン (Leu)、D-またはL-イソロイシン (Ile)、D-またはL-セリン (Ser)、D-またはL-トレオニン (Thr)、D-またはL-アロトレオニン、D-またはL-シスチン (Cys)、D-またはL-メチオニン (Met)、D-またはL-フェニルアラニン (Phe)、D-またはL-トリプトファン (Trp)、N-ホルミル保護 Trp、D-またはL-チロシン (Tyr)、D-またはL-プロリン (Pro)、D-またはL-ジヒドロプロリン (ΔPro)、例えば、3, 4-ジヒドロプロリン (Δ(3,4)-Pro)、D-またはL-ヒドロキシプロリン (Pro(OH))、例えば、3-ヒドロキシプロリン (Pro(SOH)) 及び 4-ヒドロキシプロリン (Pro(4OH))、D-またはL-アゼチン-2-カルボン酸 (AzI)、D-またはL-チオプロリン (Tyr)、D-またはL-アミノプロリン (Pro(OH₂))、例えば、3-アミノプロリン (Pro(SNH₂)) 及び 4-アミノプロリン (Pro(4NH₂))、D-またはL-ピログルタミン酸 (pGlu)、D-またはL-2-アミノイソグルタミン酸 (Aib)、D-またはL-2, 3-ジアミノプロピオン酸、D-またはL-2, 4-ジアミノ酸、D-またはL-グルタミン酸 (Glu)、D-またはL-アスパラギン酸 (Asp)、D-またはL-グルタミン (Gln)、D-またはL-アスパラギン (Asn)、D-またはL-リシン (Lys)、D-またはL-アルギニン (Arg)、D-またはL-ヒスチジン (His)、D-またはL-オルニチン (Orn)、D-またはL-ヒドロキシペリジナルカルボン酸、例えば、5-ヒドロキシペリジナル-2-カルボン酸、D-またはL-メルカプトプロリン (Pro(SH))、例えば、3-メルカプトプロリン (Pro(SSH)) 及び 4-メルカプトプロリン (Pro(4SH))、Trp(O)、Met(O)、Trp(O₂) または Met(O₂)、及びこれらの幾何異性体であり、これらの中に含まれ

上記のヘテロアリール基はまた記載された位置以外の位置で環に結合されていてもよいことが注目される必要がある。

上記のように、A' 中に含まれる "1員〜8員の環" は、下記の基を被す 1員〜8員を含む、-CH₂-、-C(O)-、-O-、-S-、-NR'-。その環はアミノ酸 (A') の α-炭素原子に結合されている。

R' は (上記のように) 水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを被し、R' は水素、メチルまたはフェニルであることが好ましい。

好適な環の例は、



である。

環は 1〜5 員を含むことが好ましく、更に特別には 1〜4 員を含む。

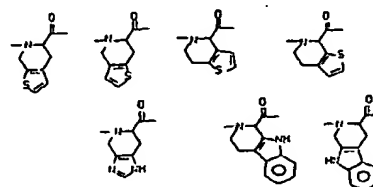
R' がピニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールピニル、ヘテロアリールピニル、アリールオキシアルキル、アリールア

ルヒドロキシ及びアミノ基は通常の保護基 (例えば、アシル、カルボモイルまたはアラルキル (特に、ベンジル)) により保護されていてもよく、かつ

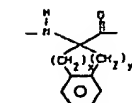
B が基-A' -NR' R' である場合、

A' がフェニル基、一置換、二置換または三置換フェニル基、ヘテロアリール基、シクロヘキシル基もしくはシクロペンチル基またはモノもしくはジ-C₁₋₃アルキルアミノ基を含む脂質親和性 α-アミノ酸であり、この環式基またはアミノ基はアミノ酸の主鎖から 1〜8 員の環により分離されており、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキル、シアノまたは 1-ピロリジニルであり、環は請求の範囲第 1 項に定義されたとおりであり、または

A' が Leu、Ile、Nle、Val、Met または基



及び



(式中、x 及び y は互いに独立に 1 または 2 である)

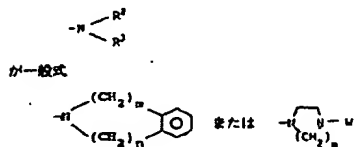
の一つであり、

R' 及び R' が互いに独立にアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヒドロキシ (アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルを被し、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリ

特表平7-501085 ()

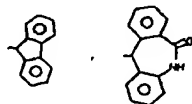
ハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノを表し；ヘテロアリールはインドリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリルまたはチエニルを表し；またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む）であり、または

基



の環である

〔式中、m、n及びsは請求の範囲第1項に定義されたとおりであり、かつWは基



-(CH₂)_s-アリール、CH(アリール)_s、シクロペンチルまたは(CH₂)_s-シクロヘキシルである

〔アリールはフェニル、一置換、二置換もしくは三置換フェニルまたはナフチルを表し、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノである〕

本発明の式〕の化合物が好ましい。

式 Ia



の本発明の化合物の中で、

R¹ がアリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール

オキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ジ(アリールアルキル)アミノアルキル(アリールはフェニルまたは一置換もしくは二置換フェニルを表し、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲンまたはアルコキシであり、ヘテロアリールはインドリル、1位でアルキルまたはベンジルにより置換されたインドリルまたはピリジルを表し、またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む)、特に



を表し、かつ/または

A¹ が側鎖中に1個または2個の活性官能基、例えば、OH、COOH、NH₂、グアニジン、CONH₂、SHを有するアミノ酸であり、特に

A¹ の側鎖中の官能基がOHであり、かつ/または

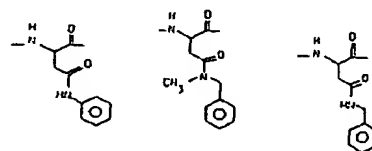
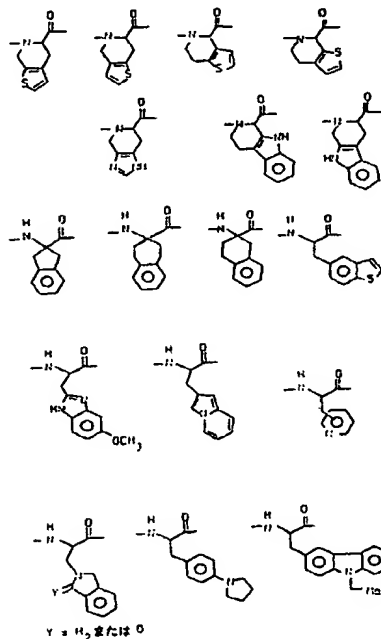
A¹ がPro、4-ヒドロキシプロリン、3-ヒドロキシプロリン、Ser、Thr、Trp(For)またはTyr、好ましくは2-S-配置を有する4-ヒドロキシプロリン、特に



であり、かつ/または

A² が非環式アミノ酸または環式アミノ酸、例えば、(O-ベンジル)Ser、(O-置換ベンジル)Ser、(O-ベンジル)Thr、シクロヘキシルアラニン、ホモフェニルアラニン、3-(1-ピロリル)-アラニン、3-(2,5-ジメチル-1-ピロリル)アラニン、3-(1-インドリル)アラニン、2-アミノ-4-(1-ピロリル)-酪氨酸、2-アミノ-5-(1-ピロリル)酪氨酸、2-アミノ-6-(1-ピロリル)カプロン酸、Leu、Lys(2)、3-(2-チエニル)アラニン、3-(3-ベンゾチエニル)アラニン、3-(1-イソインド

リノニル)アラニン、(O-ベンジル)Asp、(O-ベンジル)Glu、Trp、(H-Me)Trp、His、3-(2-チアゾリル)-アラニン、または3-ジメチルアミノアラニン、-(O-メチル)Tyr、2-ナフチルアラニン、



(これらのアミノ酸に含まれるフェニル基は一置換、二置換または三置換されていてもよく、これらの置換基は互いに独立にハロゲン、トリハロメチル、アルコキシ、アルキルまたはシアノであり、アルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む)

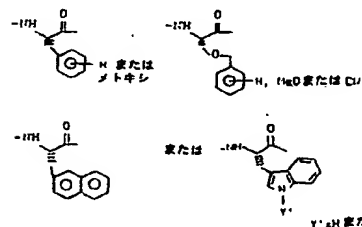
を表し、かつ

上記のアミノ酸はS-配置で存在することが好ましい

化合物が好ましく、

特に、

A¹ が



であり、かつ/または

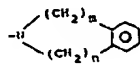
R^1 及び R^2 が互いに独立にメチル、ベンジル、フェニル(その中に含まれるフェニル基は1個または2個のメトキシ基により置換されている)またはピリジルメチルを有す

化合物、好ましくは

R^1 がメチルであり、かつ R^2 がベンジルまたはアルコキシベンジル、特に R^2 がアルコキシベンジル、好ましくは2-メトキシベンジルである化合物、または基



が環



(式中、 m は1であり、かつ n は1または2である)

である化合物、または基



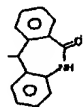
が環



(式中、 n は2または3(好ましくは2)であり、かつ

W は先に定義されたとおりであり、

好ましくは W は

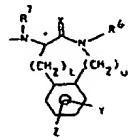


プロリン、3-ヒドロキシプロリン、Ser、Thr、Trp(For)またはTyr、好ましくは2-S-置置を有する4-ヒドロキシプロリン、特に



である化合物が好ましい。

本発明の化合物の中で、 R^3 が一般式IIの基



II

である化合物、特に l が1であり、かつ u が0であり、または l が2であり、かつ u が0であり、または l 及び u が夫々1であり、かつ R^4 、 R^5 、 X 、 Y 及び Z が先に特定されたとおりである化合物が好ましい。

特に、 R^4 がベンジルまたはメトキシベンジルであり、かつ/または R^5 が水素であり、かつ/または X がオキシであり、かつ/または Y 及び Z が互いに独立にメトキシ、水素、CF₃、またはtert. ブチルを有し、または一絡になって-(CH₂)_n-を有す化合物が挙げられる。

上記のアミノ酸はS-置置であることが好ましい。

本発明の化合物の試験結果：

NK₁-レセプター(物質P-レセプター)に対するレセプター親和性を、ヒトリンパ球細胞(TH-8)に関してクローニングされたNK₁-レセプターで測定し、これにより¹²⁵I-標識物質Pの置置を測定する。こうして得られたIC₅₀値は以下のとおりである。

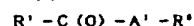
化合物A： 60nM

シクロペンチル、フェニルまたはCH(フェニル)。(これらのフェニル基は置換されている)であり、

W がフェニルである場合、これはハロゲン、アルコキシ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロまたはアルキルチオ、特にメトキシ、塩素、メチル、エチル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロまたはメチルチオ、好ましくはメトキシ、塩素、メチル、シアノまたはメチルチオにより置換されていることが好ましく、そのフェニル基の置換基は2位にあることが好ましく、また

W が基-CH(フェニル)を有する場合、そのフェニル基は夫々1個のハロゲン、好ましくはフッ素により置換されており、-CH(フェニル)中で2個のフェニル基は同じ位置、好ましくはp-位で置換されていることが好ましい化合物が挙げられる。

式Ib



の本発明の化合物の中で、

R^1 がアリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールオキシアラルキル、アリールアラルキルオキシ、ジ(アリールアラルキル)アミノアラルキル(アリールはフェニルまたは一置換もしくは多置換フェニルを有し、フェニル基の置換基は、互いに独立に、ハロゲンまたはアルコキシであり、ヘテロアリールはインドリル、1位でアルキルまたはベンジルにより置換されたインドリルまたはピリジルを有し、またアルキル基またはアルコキシ基は1〜3個の炭素原子を含む)、特に



を有し、かつ/または

A^1 が側鎖中に1個または2個の酸性官能基、例えば、OH、COOH、NH₂、グアニジン、CONH₂、SHを有するアミノ酸であり、特に

A^1 の側鎖中の官能基がOHを有し、かつ/または A^1 がPro、4-ヒドロキシ

化合物B： 21nM

化合物C： 90nM

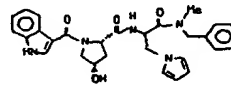
化合物D： 45nM

化合物E： 6nM

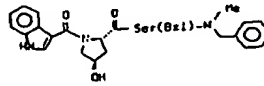
化合物F： 15nM

化合物G： 1.7nM

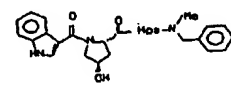
化合物A



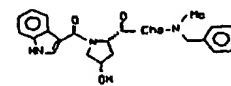
化合物B



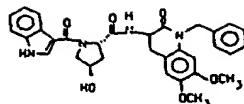
化合物C



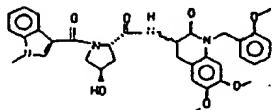
化合物D



化合物 E

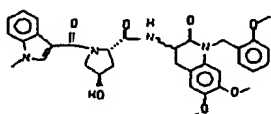


化合物 F



(2S, 4R)S- 形態

化合物 G



(2S, 4R)R- 形態

本発明の化合物は、特に物質 P 拮抗作用を有するが、またニューロキニン A 拮抗特性及びニューロキニン B 拮抗特性を有する有益なニューロキニン (タキニン) 拮抗物質である。それらは、ニューロキニン受容性疾患、例えば、呼吸器疾患、例えば、喘息、気管支炎、鼻炎、せきまたは痰だけでなく、炎症性腫瘍、例えば、結膜炎、炎症性皮膚疾患、例えば、皮膚炎及びじんま疹、その他の炎症性疾患、例えば、多発性関節炎または 関節炎並びに痛み症状及び嘔吐を治療し、また予防するのに有益である。

また、本発明は、薬剤としての本発明の化合物の使用及びこれらの化合物を含む医薬製剤に関する。これらの化合物はヒトのために使用されることが好ましい。それらは、必要によりイオン泳動または新規エンハンサーにより補助されて、肺内投与、皮下投与、筋肉内投与、腹腔内投与、鼻内投与、吸入投与、経皮投与されてよく、また経口投与されてもよい。

経口投与に関して、式 I の化合物またはその生理学上適合性の塩が、必要によりこの目的に通常使用される物質、例えば、可溶化剤、乳化剤またはその他の賦形剤と共に、錠剤、懸濁液またはエマルションに入れられる。使用される可溶化剤は、例えば、水、生理塩化ナトリウム液またはアルコール、例えば、エタノール、プロパノールまたはグリセリン、糖液、例えば、グルコース液もしくはマンニトール液または異なる可溶化剤の混合物である。

更に、これらの化合物は、例えば、ポリラクチド、ポリグリコリドもしくはポリヒドロキシ酸または鼻内製剤の移植片により投与されてもよい。

これらの化合物は、アミノ及びペプチド化学の一般に知られている方法を使用して、適当なアミノ酸またはペプチド断片と部分配列、カルボン酸及びアミンを逐次縮合し、こうして得られた化合物を遊離形態または所望の塩の形態で単離することにより調製し得る。

式 Ia



のジペプチド誘導体は、部分 $R^1 - COOH$ 、 $H-A^1 - OH$ 、 $H-A^2 - OH$ 及び $HN(R^3)R^4$ から合成でき (カップリングの順序は右から左、左から右であってもよい) または単位 $R^1 - CO - A^1 - OH$ 及び $H-A^2 - N(R^4)$

R^1 をカップリングすること (フラグメントカップリング) により合成し得る。

本発明の化合物は、"Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. 15/2" に記載されているようなペプチド化学の一般に知られている方法を使用して、または固相ペプチド合成 (例えば、R. C. Sheppard, Int. J. Pept. Prot. Res., 21, 118 [1983]) または同様の既知の方法を使用して調製し得る。ここで、適当なアミノ酸配列またはアミノ酸部分配列が逐次縮合され、得られるペプチドが遊離形態または所望の塩の形態で単離される。使用されるアミノ保護基は、"Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. 15/1" に記載されているものであり、それにより、ベンジルオキシカルボニル基 (Z) が通常の合成に好ましく、フルオレニルメトキシカルボニル基 (Fmoc) が固相合成に好ましい。通常の合成の場合、アルギニンの側鎖がプロトン化により保護され、固相合成の場合、Mtr 基が使用された。固相ペプチド合成において、例えば、保護側鎖を有する下記のアミノ酸が使用された。Lys(Boc)、His(Bom)、Ser(tBu) 及び Asp(tBu)。特別な合成条件は下記の実施例から明らかである。

固相合成を使用する一般式 I の合成に関して、これらのジペプチドカルボン酸が最初に合成され、これらが溶液中で反応させられてジペプチドアミドを生成する。下記のアンカー基が好適である。

1. ベンジルエステル (G. Barang, R. B. Merrifield, Peptides 2, 1 (1980) E. G. Ross, J. Meienhofer 編集, Academic Press, ニューヨーク)
2. PAL-アンカー (R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1965))
3. ワング (Wang)-アンカー (S.-S. Wang, J. Am. Chem. Soc. 85, 1328 (1973))
4. サズリン (SASRIN)-アンカー (M. Margler, R. Tanner, J. Gostull, P. Grogg, Tetrah. Lett. 29, 4005 (1988)).

式 Ib

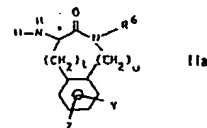


の化合物を調製するために、成分 $R^1 - COOH$ 、アミノ酸 $H-A^1 - OH$ 及びアミン $H-R^2$ が互いに結合される。必要により、カルボン酸 $R^1 - COOH$ が最初に $H-A^1 - OH$ の適当に保護された形態とカップリングされ、保護基開裂を使用してアミン $H-R^2$ と縮合されてもよく、または適当に保護されたアミノ

酸 $H-A^1 - OH$ が最初に $H-R^2$ と反応させられ、この生成物が脱保護後に $R^1 - COOH$ とカップリングされてもよい。

アミン $H-R^2$ の塩基体は、既知の方法を使用して得られてもよい。

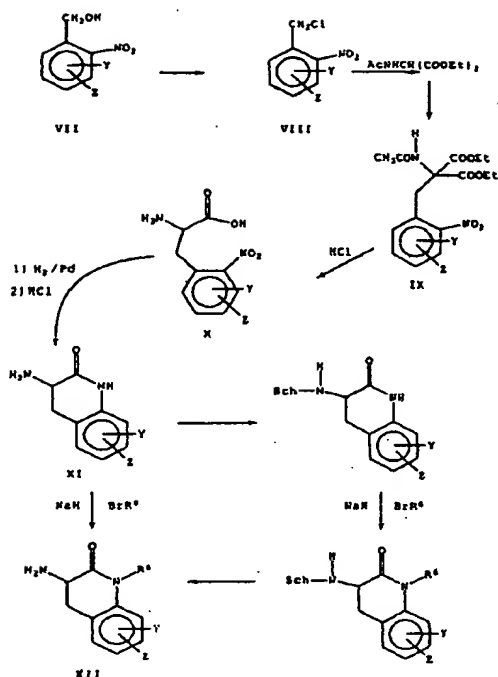
$H-R^2$ が



(式中、1 は 1 であり、かつ u は 0 であり、かつ R^1 、Y 及び Z は先に記載されたとおりである)

である場合、その調製は A. L. Davis ら, J. Med. Chem. 18, 752 (1975) または H. Wenz, DE 3629576 (C.A. 114 (21), 207052a) により記載された既知の方法を使用して行われる。一般式 I の化合物への基 R^1 の導入は、 NaH と BrR^1 との反応により行われる。この反応は、エキソ環 N の保護基を使用して、またはそれを使用しないで行い得る。

この調製は下記の反応スキームにより示し得る。

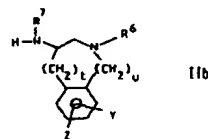


好適な保護基(Sch)は塩基-安定性保護基、例えば、Boc 基である。

一般式Iの化合物を調製するために、一般式Xの化合物が環化のもとに還元される(例えば、Pd-Mohr によるA.L.Davis らにより記載された方法(J. Med. Chem. 9, 826 (1966))と同様)。

化合物Xは、適当に置換された1-ニトロベンジルアルコール(VII)から中間体VII及びIX(例えば、SOCl₂ によるハロゲン化)にてJ. Med. Chem. 9, 826 (1966)に記載のアセトアミジノマロン酸ジエチルエステルとの反応による)を経て調製し得る。

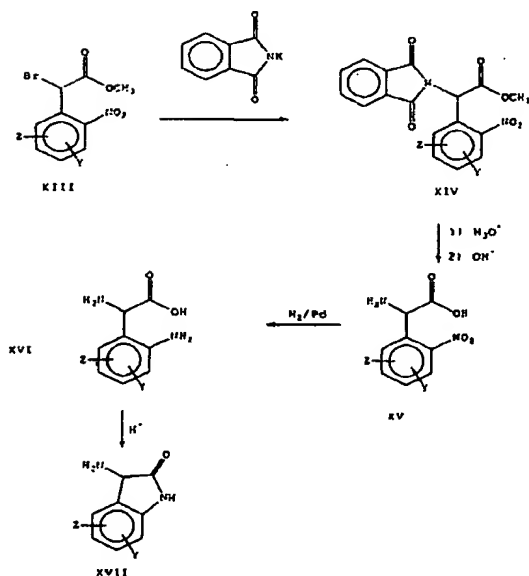
一般式IIb



(式中、tは1であり、かつuは0であり、かつR⁶、Y及びZは式IIa に関して先に特定されたとおりである)

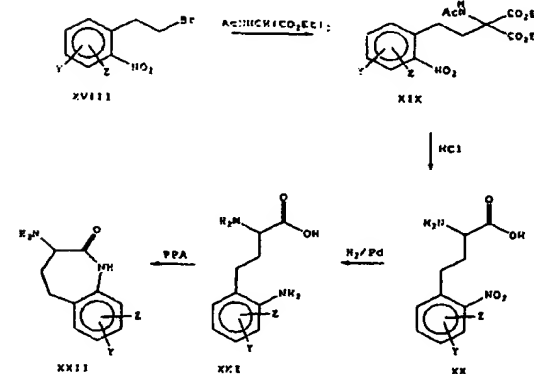
のアミンH-R⁶は、例えば、LiAlH₄による相当する化合物IIa の還元により調製し得る。

化合物IIa(式中、tとuは0であり、かつR⁶、Y及びZは先に特定されたとおりである)を調製するために、A.L.Davis ら、J. Med. Chem. 16, 1043 (1973)に記載の方法が好適である。ここで、α-ブロモ-ο-ニトロフェニル酢酸メチルエステルから出発して、フタルイミド基が導入され、保護基の置換及びニトロ基の還元後に、環化が行われて(置換または未置換) 3-アミノ-2-インドリノンを生成する。



一般式IIb の類似化合物を生成するためのR⁶ の導入及び還元は、上記のようにして行い得る。

化合物IIa(式中、tは2であり、uは0であり、R⁶、Y及びZは上記のとおりである)の調製は、下記の反応スキームにより要約し得る。



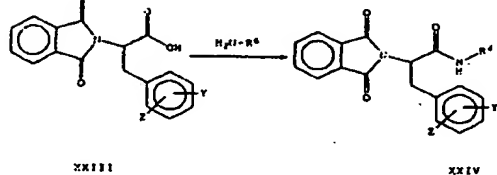
類似化合物IIb を生成するためのR⁶ の導入及び還元は、上記のようにして行い得る。

この調製方法を使用する場合、適当に置換された2-(2-ニトロフェニル)-エチルプロミド(XVIIII)が、上記の方法と同様にして、アセトアミドマロン酸ジエチルエステルと反応させられて化合物XIX を生成し、次に化合物XX を生成し得る。

化合物XXI を生成するための化合物XXの還元は、例えば、Pd-Mohr の存在下で水素によりMeOH及び水の溶液中で加圧下で行い得る。化合物XXIを調製するための置換は、焼成し、加熱しながらポリリン酸により行い得る。

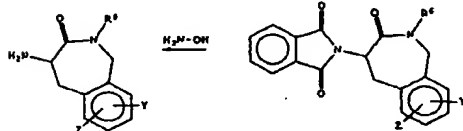
化合物IIa(式中、tとuは1であり、かつR⁶、Y及びZは上記のとおりである)の調製は、以下のようにして行い得る。未置換または置換フタロイルフェニルアラニンがアミンH、N-R⁶ とカップリングされ、次いでピクテット-スベンガー(Pictet-Spengler)型の反応でホルムアルデヒドで環化される。最後

に、フタロイル基が、例えば、ヒドロキシルアミンによる熱処理により開環される。



XXIII

XXIV

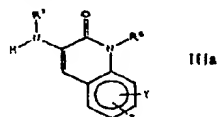


XXV

XXVI

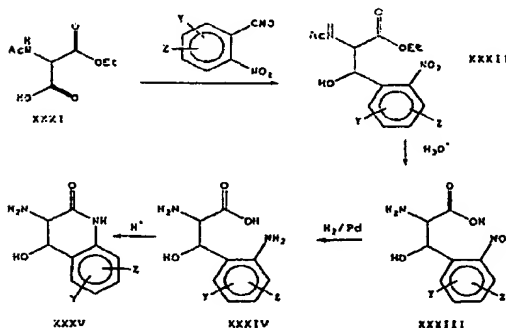
一般式IIbの開環化合物を生成するための還元は上記のようにして行い得る。

一般式IIla



(式中、R⁶、Y及びZは先に定義されたとおりである)

のアミンHR⁶の調製は、G-Lectere ら、J. Med. Chem. 29, 2427 (1986)に従って行い得る。この目的のために、置換または未置換3-プロモキノリンが最初に相当するN-オキシドに変換され、次いでキノリン-2-オンに変換され、最後にアミノ基が加圧下でアンモニウムにより導入される(キャリアー管中)。

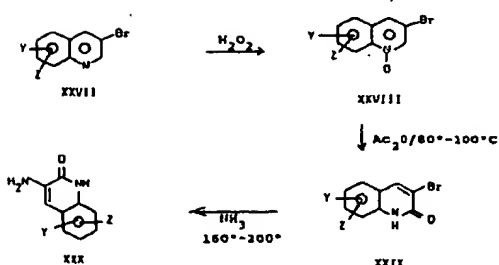


R⁶の導入は、上記のようにして行われる。

化合物IV。(式中、R⁶は(C₁₋₆)アルコキシ、フェニル(C₁₋₆)アルキルオキシ、ナフチル(C₁₋₆)アルキルオキシまたは(C₁₋₆)アルキルカルボニルを表し、またはR⁶及びR⁷の両方が酸素または-OCH₂CH₂O-を表す)を調製するために、上記化合物IV。(式中、R⁶は水素を表し、かつR⁷はヒドロキシを表す)が以下のようにして反応させられ得る。

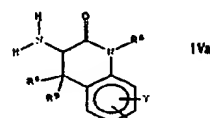
- 化合物IV。(式中、R⁶はアルキルオキシ、フェニルまたはナフチルアルキルオキシである)を調製するために、ウィリアムソンによるエーテル化;
- 化合物IV。(式中、R⁶はアルキルカルボニルである)を調製するために、相当する酸無水物との反応;
- 化合物IV。(式中、R⁶及びR⁷の両方が酸素を表す)を調製するために、例えば、OPPナウアーによる酸化;
- 化合物IV。(式中、R⁶及びR⁷の両方が-OCH₂CH₂O-を表す)を調製するために、(c)により得られたケト化合物とエチレングリコールの反応。

一般式H-R⁶(式中、R⁶はアルキルである)のアミンを調製するために、一般式IIa、IIb、IIla及びIVaの化合物がアルキル化される。このアルキル化



置換基R⁶の導入は、化合物IIaに関して上記されたようにして行い得る。

一般式IVa



(式中、R⁶は先に定義されたとおりであり、かつR⁷はヒドロキシを表し、かつR⁸は水素である)

の化合物HR⁶の調製は、R. Welchert, Arkiv Kemi 25, 231 (1966)に従って行い得る。ここで、アセトアミノマロン酸モノエチルエーテルが置換または未置換2-ニトロベンズアルデヒドと反応させられ、最後にそれが加水分解され、そのニトロ基が還元され、最後に環化が行われる。

は、最初に、例えば、トリフルオロアセチルによりエーテル型Nを保護し、そのアルキル化を、例えば、アルキルブロミドで行い、次いで保護基を、例えば、加水分解により開環することにより行い得る。

医薬剤:

注射液

200mgの活性物質*

1.2mgのリン酸二水素ナトリウム=NaH₂PO₄

0.2mgのリン酸二水素ナトリウム=NaH₂PO₄・2H₂O (緩衝液)

84 mgの塩化ナトリウム

または (等張)

520mgのグルコース

4mgのアルブミン (プロチアーゼ保護)

充分な量の水酸化ナトリウム溶液

充分な量の塩酸 pH 8にする

10mlにする量の注射用の水

注射液

200mgの活性物質*

84mgの塩化ナトリウム

または

520mgのグルコース

4mgのアルブミン

充分な量の水酸化ナトリウム溶液

充分な量の塩酸 pH 9にする

10mlにする量の注射用の水

特表平7-501085 (14)

凍結乾燥物

200mg の活性物質*

520mg のマンニトール (等張/普通ビルダー)

4mg のアルブミン

凍結乾燥物用の容器 1

10ml の注射用の水

凍結乾燥物用の容器 2

20mg のポリソルバット (Polysorbate, 商標) 80 トライオン (Tween, 商標) 80

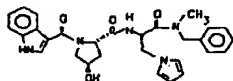
(表面活性物質)

10ml の注射用の水

活性物質*: 本発明の化合物、例えば、実施例 1 または 201 の化合物

57kg のヒトに対する投与量: 1 ~ 500mg

実施例 1



Z-Pal-OMe の調製:

L-2- (3-アミノ) アラニン-メチルエステル 21.45g (74 ミリモル) を酢酸エチル 500 ml 及び水 500 ml に溶解し、2, 5-ジメチキシンテトラヒドロフラン 9.6 ml (74 ミリモル) と混合し、周囲温度で 23 時間攪拌する。有機相を分離し、飽和 NaHCO₃ 溶液で 2 回洗浄し、乾燥し、減圧後に濃縮、乾燥する。残液をエーテルと石油エーテル 40/60 の 1:1 混合物に吸収させ、短いシリカゲルカラムでクロマトグラフィーにかける。濃縮後、Z-Pal-OMe 12.5 g を溶媒から無色の油として得る。

[α]_D²⁰: (MeOH) = -28.8°.

Z-Pal-OH の調製:

を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーにかけた後、Boc-Hyp-Pal-N(Me)Bzl を白色の白いフォームとして得る。

得られた Boc-Hyp-Pal-N(Me)Bzl を CH₂Cl₂ 40ml に溶解し、水で冷却しながら TFA 20ml と混合する。その混合物を周囲温度で 15 分間攪拌し、ロータリー・エバポレーターで濃縮し、残液を酢酸エチルに吸収させ、飽和 NaHCO₃ 溶液で 2 回抽出する。水相を酢酸エチルで CH₂Cl₂ で連続して抽出する。全ての有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、残液をアセトニトリル/水/MeOH (4:1:1) によりシリカゲルでクロマトグラフィーにかける。H-Hyp-Pal-N(Me)Bzl 0.38g を非常に粘質な無色の油として得る。

[α]_D²⁰: (MeOH) = -38.1°.

3-インドリルカルボニル-Hyp-Pal-N(Me)Bzl の調製:

H-Hyp-Pal-N(Me)Bzl 0.32g (0.9 ミリモル) を CH₂Cl₂ 30ml に溶解し、ビス (トリメチルシリル) アセトアミド 0.52ml (2.1 ミリモル) と混合し、周囲温度で 40 分間攪拌し、0℃ でインドール-3-カルボン酸クロリド 0.19g (1 ミリモル) と混合し、0℃ で更に 2 時間攪拌し、最後に周囲温度で 1 時間攪拌する。その反応混合物をロータリー・エバポレーターで濃縮し、残液を THF 25 ml 及び 1N の NaOH 7 ml に吸収させ、1 時間攪拌した後、1N の HCl 7 ml を添加することにより中和する。THF をロータリー・エバポレーターで蒸留して除去し、得られた水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた酢酸エチル相を濃縮し、濃縮物を濃縮する。溶媒として酢酸エチル/MeOH (9:1) を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーにかけた後、3-インドリルカルボニル-Hyp-Pal-N(Me)Bzl を白色の固体物質として得る。

融点: 112 ~ 116°

[α]_D²⁰: (MeOH) = -124.4°.

下記の表は、同様にして調製し得る更に別の化合物を列記する。

Z-Pal-OMe 5.5g (18.2 ミリモル) をアセトニトリル 100 ml に溶解し、1N の NaOH 20ml と混合し、周囲温度で 3 時間攪拌する。1N の NaOH 20ml を添加することによりその混合物を中和し、濃縮をロータリー・エバポレーターで殆ど除去し、固体残液を水冷水と混合する。吸引濾過した後、その混合物を少量の水で洗浄し、残液をデシケーター中で乾燥し、それにより Z-Pal-OH を白色の結晶の形態で得る。

融点: 82℃; [α]_D²⁰: (MeOH) = -2.4°.

Z-Pal-N(Me)Bzl の調製:

Z-Pal-OH 2.5g (8.7 ミリモル) を THF 50 ml に溶解し、CDI 1.55g (9.5 ミリモル) と混合し、周囲温度で 45 分間攪拌し、次いで N-メチルベンジルアミン 1.12ml (8.7 ミリモル) と混合し、周囲温度で更に 84 時間攪拌する。その反応混合物をロータリー・エバポレーターで濃縮し、残液を酢酸エチルに吸収させ、冷水で 1 回抽出し、10% の NaCl 溶液で 1 回抽出する。有機相を濃縮し、濃縮し、溶媒としてエーテルによりシリカゲルカラムでクロマトグラフィーにかける。Z-Pal-N(Me)Bzl を溶媒から無色の油として得る。

[α]_D²⁰: (MeOH) = -0.3°.

H-Pal-N(Me)Bzl の調製:

Z-Pal-N(Me)Bzl 2.68g (8.85 ミリモル) を MeOH 30ml に溶解し、Pd-カーボン 0.3g を添加した後、周囲温度で 5 バブルで 5 時間水素化する。次いで、その混合物を濃縮し、濃縮をロータリー・エバポレーターで濃縮し、残液をエーテルに溶解し、濃縮し、濃縮を再度濃縮する。H-Pal-N(Me)Bzl を淡緑色の油として得る。

[α]_D²⁰: (MeOH) = +38.8°.

H-Hyp-Pal-N(Me)Bzl の調製:

H-Pal-N(Me)Bzl 1.52g (5.9 ミリモル)、Boc-(2S,4R)-ヒドロキシ-プロリン 1.37g (5.9 ミリモル) 及び CHOBt · H₂O 0.91g (5.9 ミリモル) を 3℃ に冷却した THF 120ml に溶解し、DCC 1.83g (8.9 ミリモル) と混合する。その混合物を 3℃ で 2 時間攪拌し、周囲温度で更に 13 時間攪拌し、次いでそれを得られた DCH から濃縮し、濃縮を濃縮し、残液をアセトニトリルに吸収させる。それを再度濃縮し、濃縮を濃縮し、酢酸エチルに吸収させ、有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液で 2 回洗浄し、10% の NaCl 溶液で 3 回洗浄する。MgSO₄ により乾燥し、溶媒として酢酸エチル

表 1

No.	A ¹	A ²	N
1			
2			
3			
4			

特表平7-501085 (15)

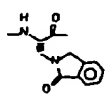




No.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^1 \end{array}$
5	Hyp		-N(Me)Bzl
6	Hyp		-N(Me)Bzl
7	Hyp		-N(Me)Bzl
8	Hyp		-N(Me)Bzl
9	Hyp		-N(Me)Bzl
10	Hyp		-N(Me)Bzl





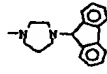
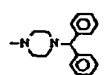
No.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^1 \end{array}$
17	Hyp		-N(Me)Bzl
20	Hyp	-Asp-Bzl	-N(Me)Bzl
22	Hyp	-Asp-Bzl	



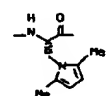

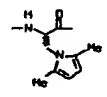
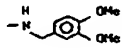
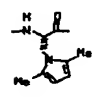
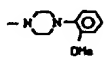

No.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^1 \end{array}$
12	Hyp		-N(Me)Bzl
13	Hyp		-N(Me)Bzl
14	Hyp		-N(Me)Bzl
15	Thr		-N(Me)Bzl
16	Hyp		-N(Me)Bzl

No.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^1 \end{array}$
23	Hyp	-Glu-Bzl	-N(Me)Bzl
24	Hyp	-Glu-Bzl	
25	Hyp		-N(Me)Bzl
26	Hyp		-N(Me)Bzl
27	Hyp		-N(Bzl) ₂
28	Hyp		-N(Me)Bzl

特表平7-501085 (16)

No.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -N- \\ \\ R^3 \end{array}$
29	Hyp		
30	Pro	Ser Bzl	-N(Me)Bzl
31	Hyp	Ser Bzl	
32	Hyp	Ser Bzl	
33	Hyp	Ser Bzl	
34	Hyp	D-Ser Bzl	-N(Me)Bzl

No.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -N- \\ \\ R^3 \end{array}$
35	Hyp	Ser 	-N(Me)Bzl
36	Hyp	Ser 	
37	Hyp	Ser 	
38	Hyp	Lau	-N(Me)Bzl
39	Hyp	Thr Bzl	-N(Me)Bzl
40	Hyp	Thr Bzl	

No.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -N- \\ \\ R^3 \end{array}$
41	Hyp	Lys Z	
42	Hyp		-N(Me)Bzl
43	Hyp		
44	Hyp		
45	Hyp		
46	Hyp		-N(Me)Bzl


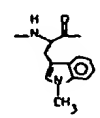

No.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -N- \\ \\ R^3 \end{array}$
47	Hyp	Lys Z	
48	Hyp		-N(Me)Bzl

表 2

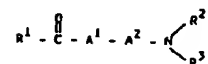
No.	R ⁴	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -N- \\ \\ R^3 \end{array}$
49	CH ₃	Hyp		-N(Me)Bzl

特表平7-501085 (17)

No.	R ⁴	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
50	Bzl	Hyp		-N(Me)Bzl
51	Me	Hyp	Trp	-N(Me)Bzl
52	Me	Hyp	Hls	-N(Me)Bzl
53	CH ₃	Hyp	Lys	-N(Me)Bzl
54	CH ₃	Hyp		-N(Me)Bzl
55	CH ₃	Hyp	Ser(Bzl)	-N(Me)Bzl
55a	CH ₃	Hyp	Ser(p-OMe-Bzl)	

No.	R ⁴	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
56	CH ₃	Hyp	Hpa	-N(Me)Bzl
57	CH ₃	Hyp	Cha	-N(Me)Bzl

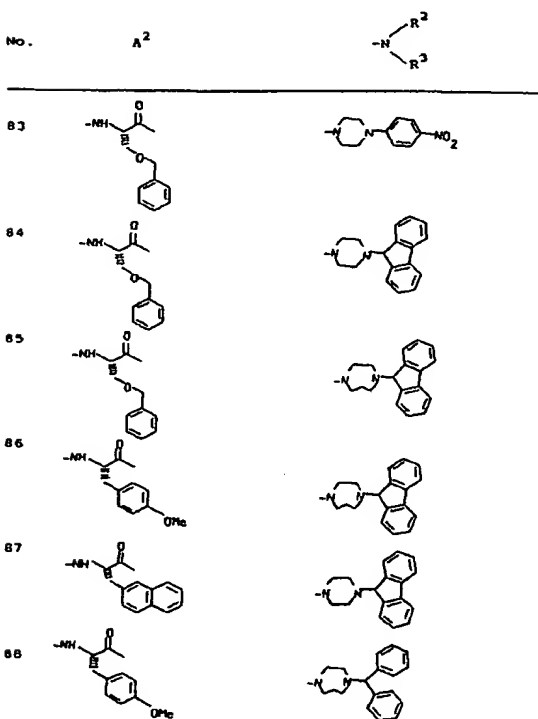
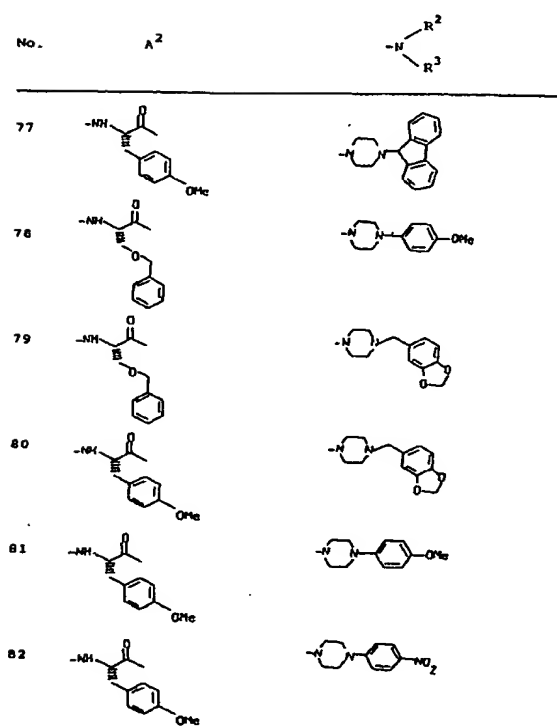
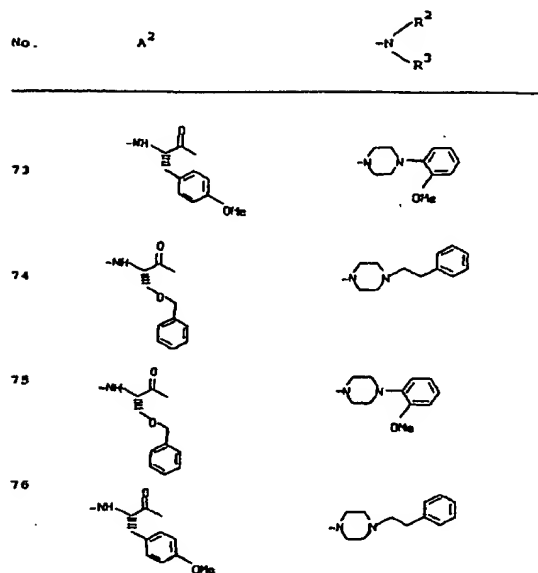
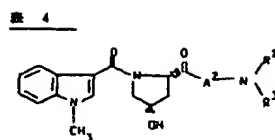
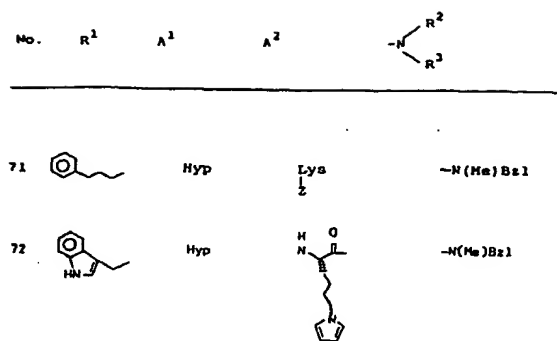
表 3

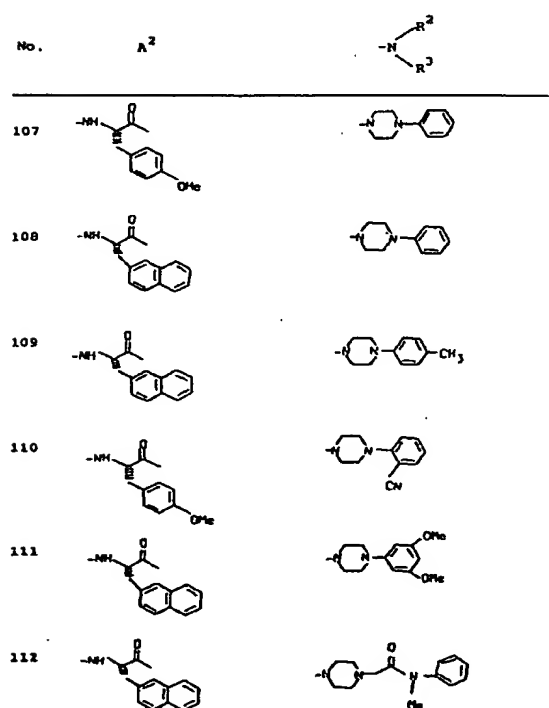
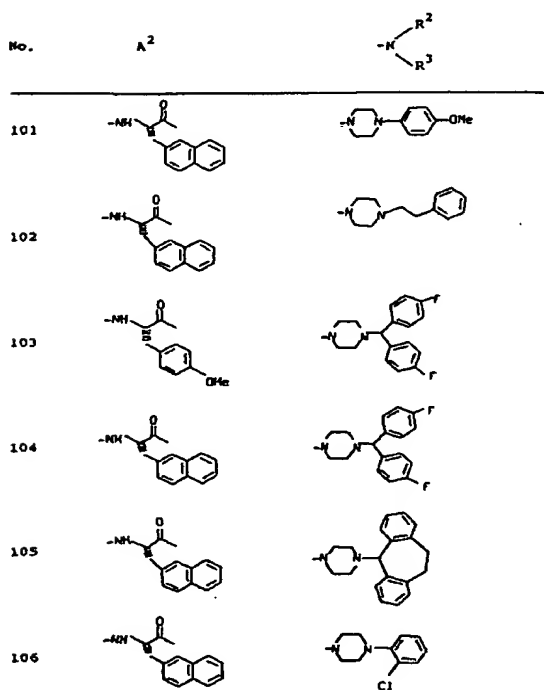
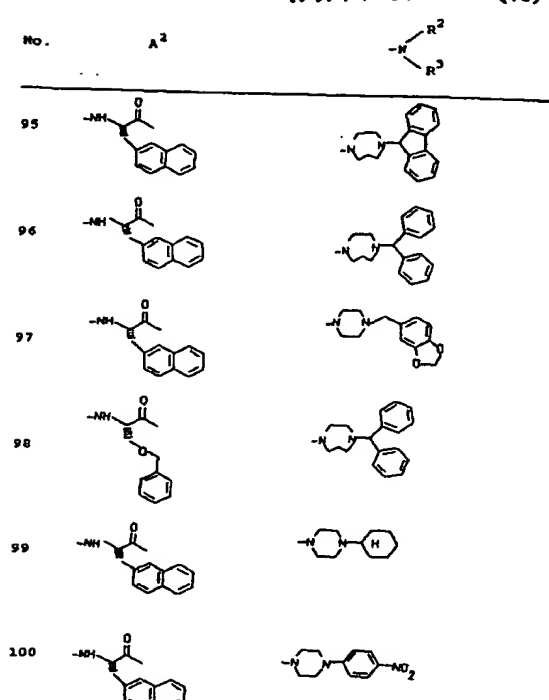
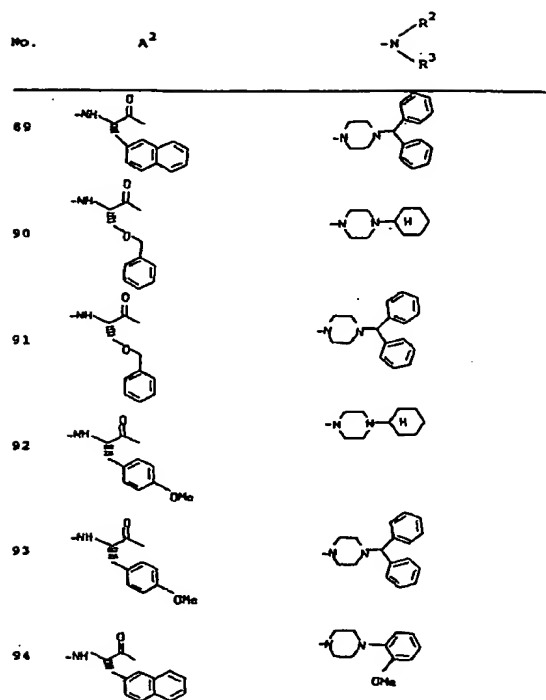


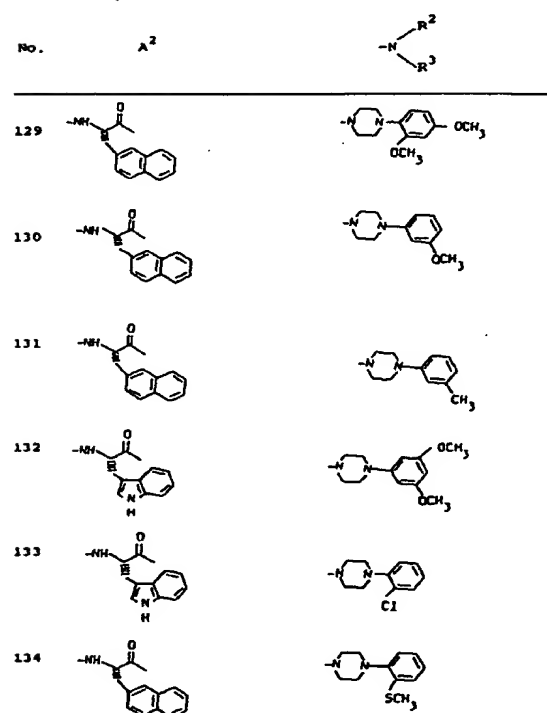
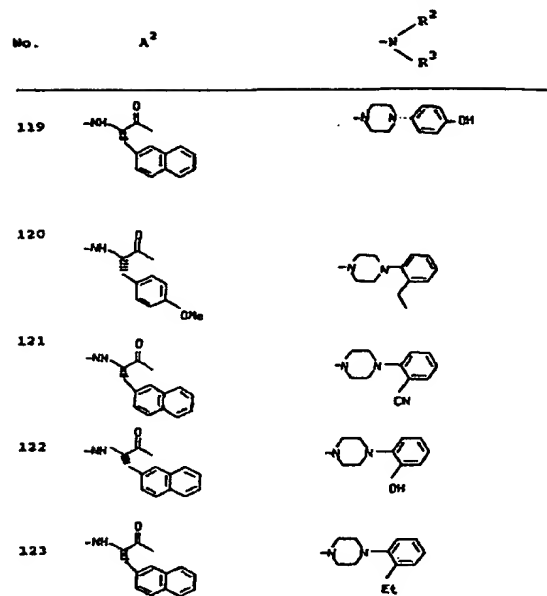
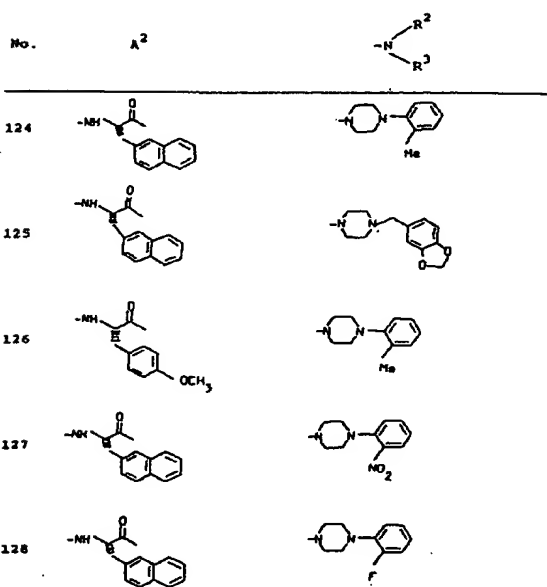
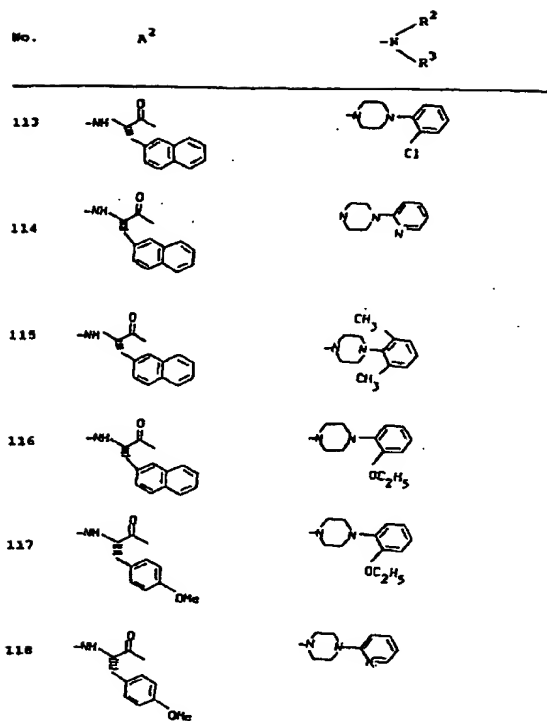
No.	R ¹	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
58		Hyp	Hpa	-N(Me)Bzl

No.	R ¹	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
59		Hyp		-N(Me)Bzl
60		Hyp		-N(Me)Bzl
61		Hyp		-N(Me)Bzl
62		Hyp		-N(Me)Bzl

No.	R ¹	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
65		Hyp	Glu Bzl	-N(Me)Bzl
66		Hyp		-N(Me)Bzl
67		Hyp		-N(Me)Bzl
68		Hyp	Ser Bzl	-N(Me)Bzl
69		Hyp	Ser	-N(Me)Bzl
70		Hyp	Lys	-N(Me)Bzl







物理データ

実施例1融点: 112 ~ 116 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -124.4°実施例2融点: 70 ~ 80 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -106.4°実施例3融点: 98 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -137.9°実施例4融点: 115 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -120.0°実施例5融点: 104 ~ 113 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -143.4°実施例6融点: 96 ~ 102 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -113.0°実施例7融点: 100 ~ 106 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -130.8°実施例8融点: 122 ~ 128 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -98.0°実施例10融点: 95 ~ 103 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -110.0°実施例32融点: 75 ~ 85 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -93.8°実施例33融点: 105 ~ 115 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -88.7°実施例34融点: 75 ~ 85 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -65.8°実施例35融点: 45 ~ 55 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -107.0°実施例36融点: 45 ~ 55 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -94.3°実施例37融点: 85 ~ 95 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -75.9°実施例38融点: 90 ~ 97 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -137.5°実施例39融点: 80 ~ 95 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -88.0°実施例40融点: 97 ~ 105 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -68.9°実施例41融点: 100 ~ 112 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -68.6°実施例12融点: 101 ~ 109 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -117.8°実施例14融点: 153 ~ 159 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -74.4°実施例15融点: 102 ~ 111 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -19.6°実施例20融点: 91 ~ 103 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -120.6°実施例22融点: 92 ~ 108 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -79.4°実施例23融点: 73 ~ 83 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -95.8°実施例24融点: 156 ~ 165 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -52.8°実施例28融点: 171 ~ 186 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -121.6°実施例30融点: 75 ~ 85 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -111.3°実施例31融点: 80 ~ 90 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -111.7°実施例42融点: 105 ~ 110 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -94.4°実施例43融点: 107 ~ 115 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -108.1°実施例44融点: 208 ~ 217 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH:THF=2:1) = -72.8°実施例45融点: 約85 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -84.8°実施例48融点: 104 ~ 111 °C (分解); $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -103.1°実施例49融点: 118 ~ 123 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -68.0°実施例51融点: 123 ~ 128 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -111.0°実施例55融点: 60 ~ 78 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -103.7°実施例57融点: 91 ~ 94 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -107.6°実施例58融点: 55 ~ 65 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -78.1°

実施例59融点: 85~89℃; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -118.6°実施例60融点: 45~56℃; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -78.1°実施例61融点: 68~72℃; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -108.2°実施例62融点: 56~60℃; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -47.0°実施例63融点: - (ガラス質); $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -58.1°実施例70融点: 66~78℃; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -37.6°実施例71融点: - (ペースト状); $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -50.2°実施例73FAB-MS: (M+H)⁺ 640.2実施例74融点: 83~95℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 638.4実施例75融点: 67~70℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 640.4実施例86融点: 132~140℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 712.4実施例87融点: 144~149℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 718.4実施例88FAB-MS: (M+H)⁺ 714.4実施例89融点: 140~144℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 720.3実施例91融点: 110~117℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 700.4実施例92融点: 101~108℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 618.5実施例93融点: 138~143℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 700.4実施例94融点 熾差: 128~134℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 680.3
HPLC 174~178℃実施例95融点: 143~148℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 732.3実施例76融点: 200℃より高い; FAB-MS: (M+H)⁺ 638.3実施例77融点: 133~138℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 698.4実施例78融点: 200℃より高い; FAB-MS: (M+H)⁺ 640.3実施例79融点: 109~114℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 668.4実施例80融点: 142~146℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 668.4実施例81融点: 109~115℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 640.5実施例82融点: 145~152℃フォーム; FAB-MS: (M+H)⁺ 655.3実施例83融点: 110~115℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 655.3実施例84融点: 144~150℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 698.4実施例85融点: 115~122℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 712.4実施例86融点: 135~142℃フォーム; FAB-MS: (M+H)⁺ 734.3実施例87融点: 140~144℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 688.3実施例88FAB-MS: (M+H)⁺ 714.3実施例89FAB-MS: (M+H)⁺ 638.3実施例100融点: 143~150℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 675.2実施例101融点: 122~128℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 680.1実施例102FAB-MS: (M+H)⁺ 658.5実施例103FAB-MS: (M+H)⁺ 738.3実施例104FAB-MS: (M+H)⁺ 758.3実施例105融点: 142~148℃フォーム; FAB-MS: (M+H)⁺ 746.6

実施例106

融点: 137 ~ 145 °C

実施例107

融点: 124 ~ 133 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 810.5

実施例108

融点: 156 ~ 159 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 830.5

実施例109

融点: 206 ~ 211 °C

実施例110

FAB-MS: (M+H) ⁺ 835.3

実施例111

融点: 125 ~ 128 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 830.5

実施例112

融点: 138 ~ 140 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 701.5

実施例113

融点: 201 ~ 203 °C

実施例114

融点: 144 ~ 147 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 831.8

実施例115

融点: 184 ~ 139 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 858.9

実施例116

融点: 130 ~ 133 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 674.5

実施例117

融点: 110 ~ 115 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 654.5

実施例118

融点: 107 ~ 112 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 811.4

実施例119

融点: 159 ~ 162 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 648.3

実施例120

融点: 117 ~ 122 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 638.3

実施例122

融点: 148 ~ 152 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 648.3

実施例123

融点: 128 ~ 132 °C; FAB-MS: (M+H) ⁺ 658.4

実施例124

FAB-MS: (M+H) ⁺ 644.5

実施例125

FAB-MS: (M+H) ⁺ 674

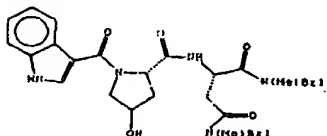
実施例126

FAB-MS: (M+H) ⁺ 623.4

表 5

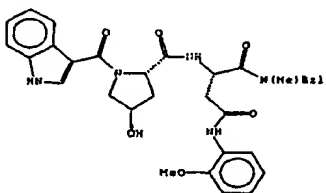
実施例135 ~ 157

実施例135



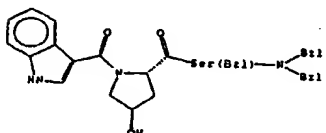
融点: 80 ~ 88 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -134.4 °

実施例138



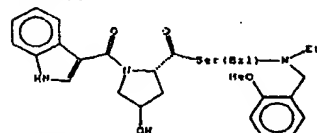
融点: 128 ~ 138 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -137.5 °

実施例137



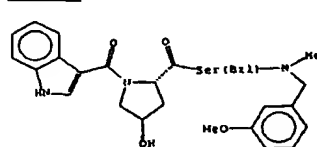
融点: 85 ~ 95 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -79.6 °

実施例139



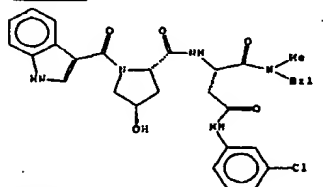
融点: 77 ~ 82 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -103.4 °

実施例139



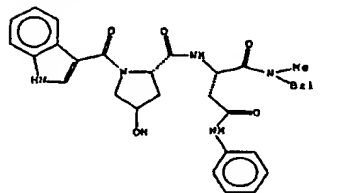
融点: 78 ~ 84 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -97.0 °

実施例140



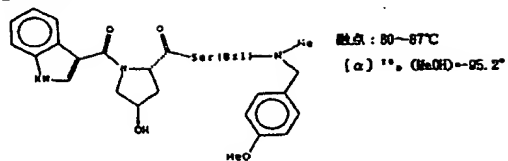
融点: 215 ~ 228 °C (分解)

実施例141

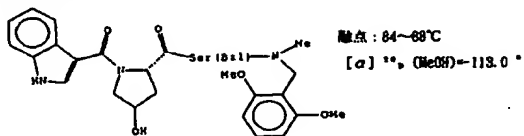


融点: 120 ~ 140 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -142.1 °

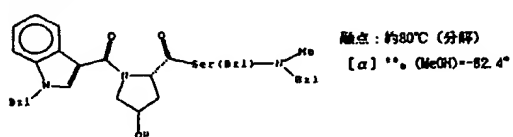
实施例142



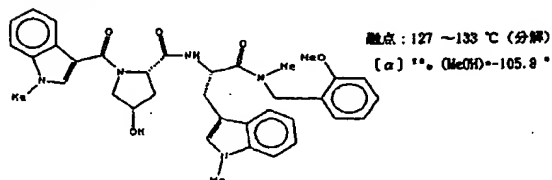
实施例143



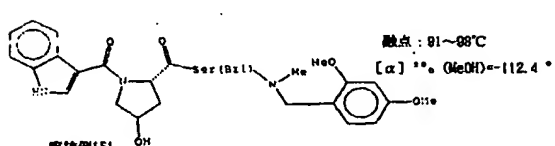
实施例144



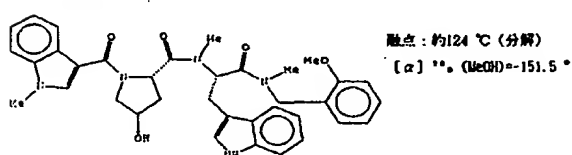
实施例145



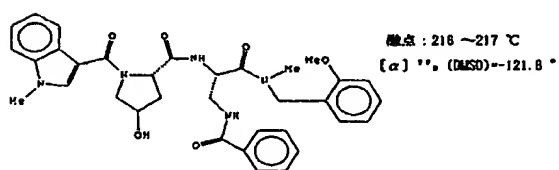
实施例150



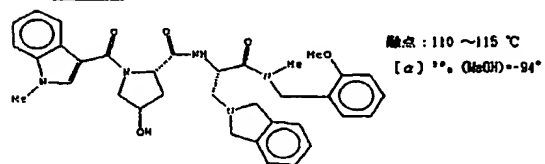
实施例151



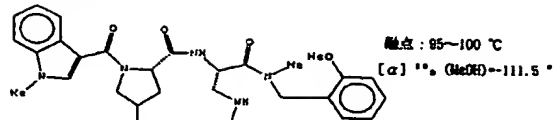
实施例152



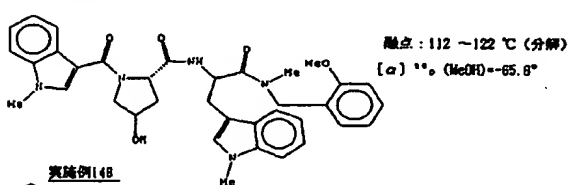
实施例153



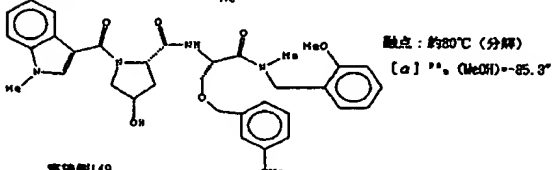
实施例146



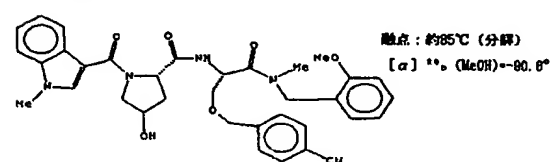
实施例147



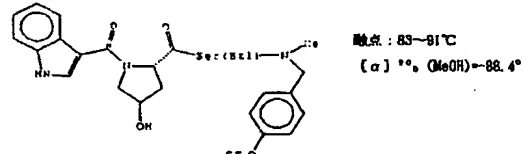
实施例148



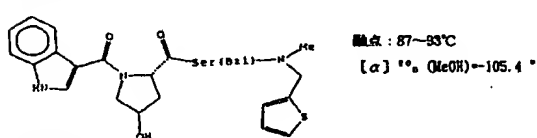
实施例149



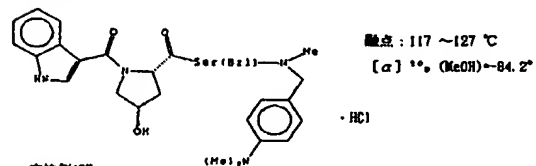
实施例154



实施例155



实施例156



实施例157

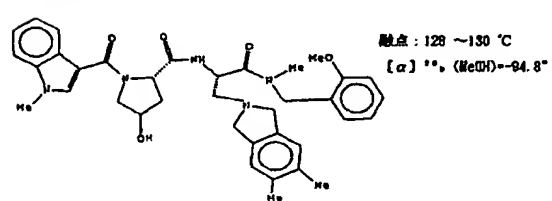
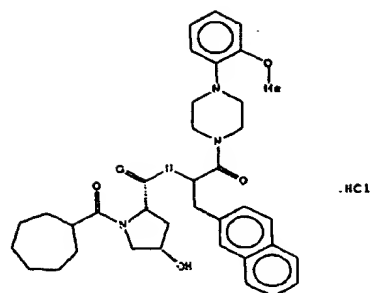


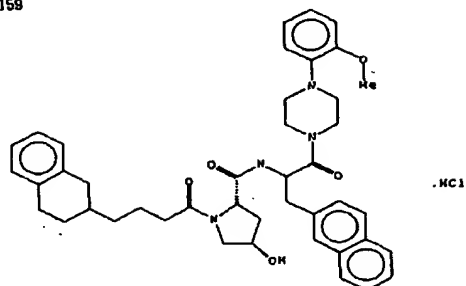
表 6

实施例158 ~182

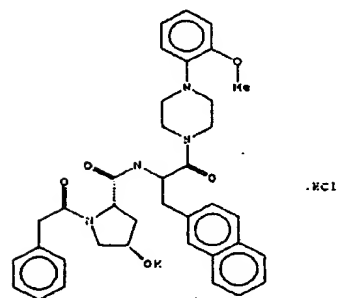
实施例158



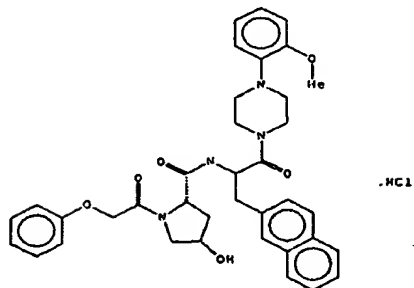
实施例159



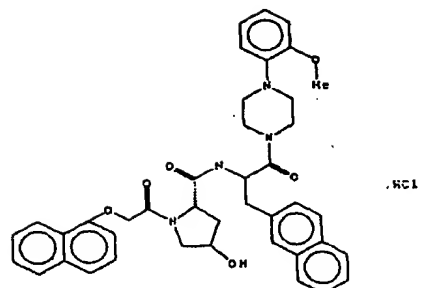
实施例162



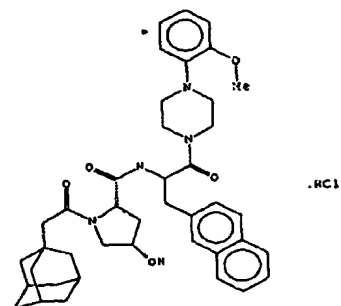
实施例163



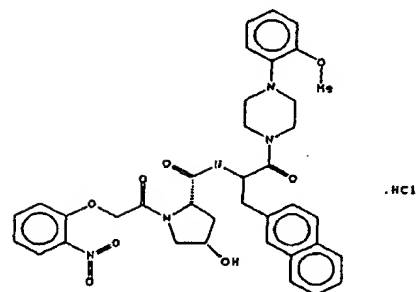
实施例160



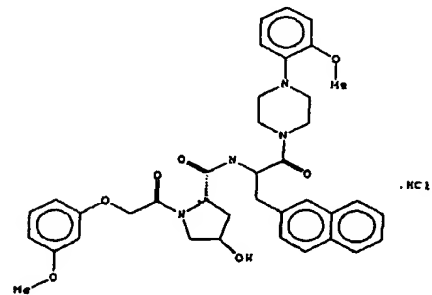
实施例161



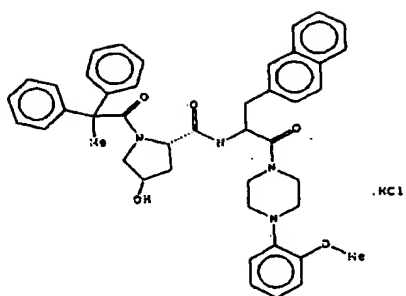
实施例164



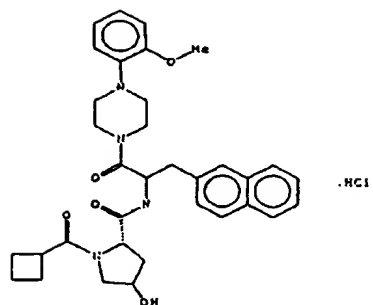
实施例165



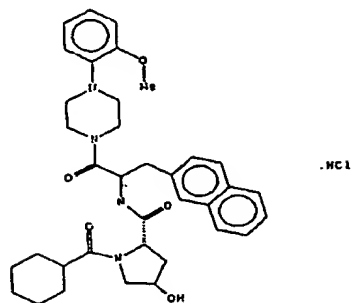
实施例165



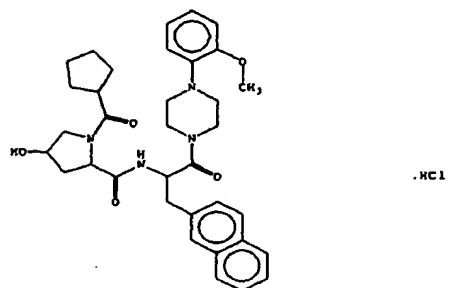
实施例168



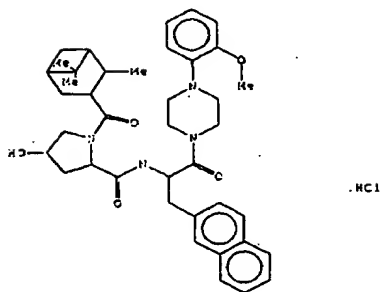
实施例167



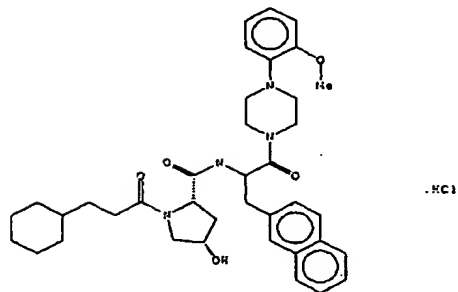
实施例169



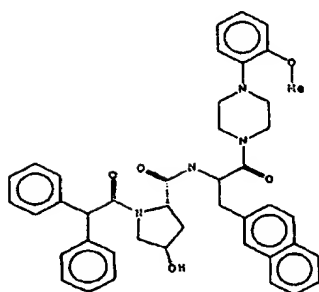
实施例170



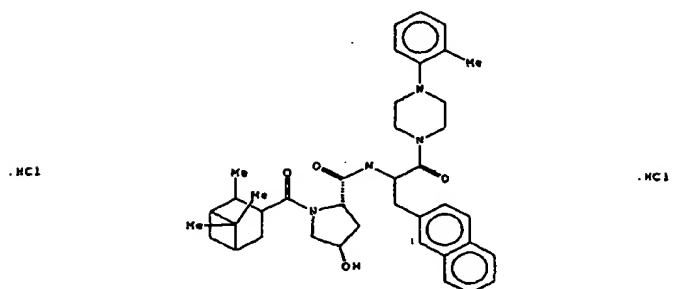
实施例172



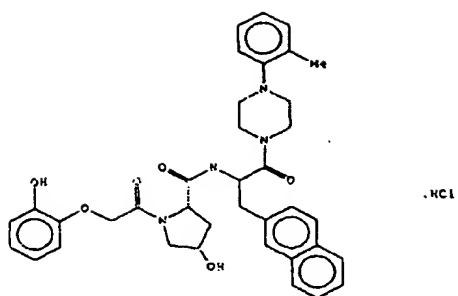
实施例171



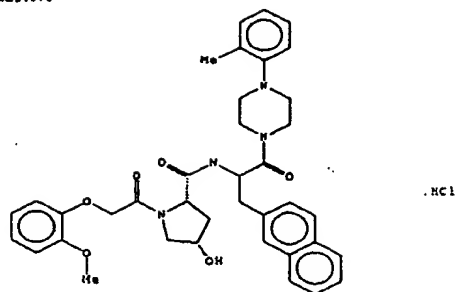
实施例173



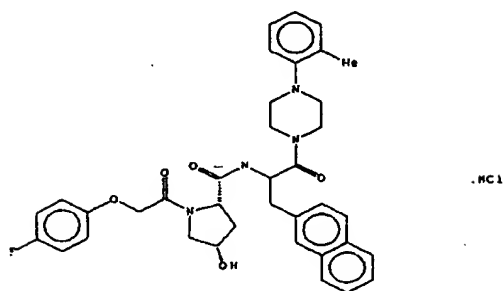
实施例174



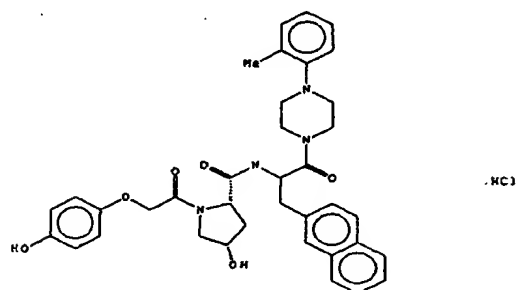
实施例176



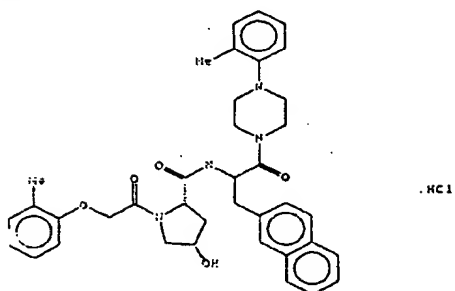
实施例175



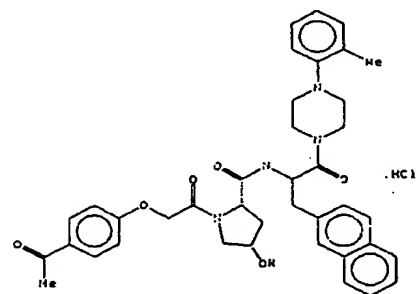
实施例177



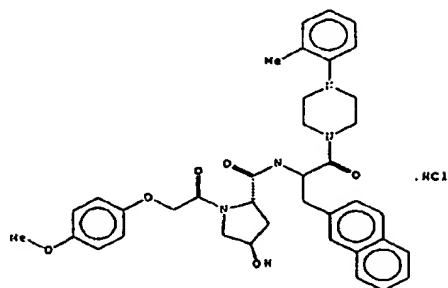
实施例178



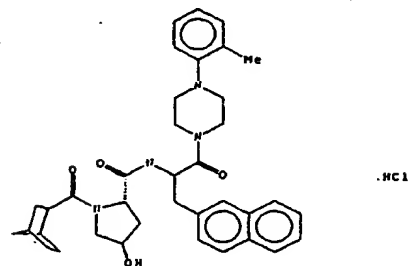
实施例180

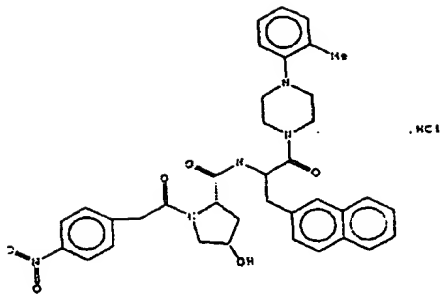


实施例179



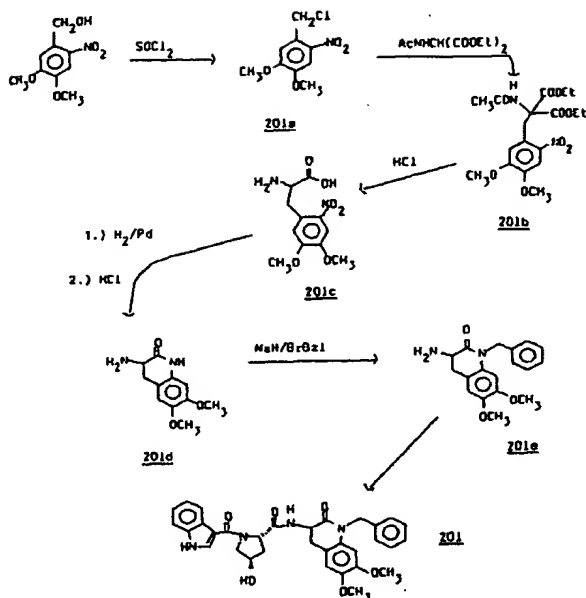
实施例181





実施例番号	FAB MS: (M+H) ⁺
158	627.5
159	703.5
160	687.4
161	679.5
162	621.3
163	637.3
164	682.3
165	667.2
166	711.3
167	613.3
168	585.2
169	599.4
170	667.3
171	697.4
172	641.4
173	651.5
174	637.3
175	639.3
176	651
177	637
178	635
179	651
180	663.1
181	608.4
182	650.3

実施例201



201aの調製:

6-ニトロベタトリアルアルコール10.7gを無水SOCl₂ 20ml及び無水ピリジン 2.7 ml中に懸濁させ、沸点まで加熱し、0.5 時間にわたって塩化チオニル 4 mlと CH₂Cl₂ 2 mlの混合物を滴下して添加する。次いでそれを1 時間にわたって還流下で煮沸させ、冷却し、その反応混合物を氷20g及び水20gの混合物中で攪拌する。有機相を水そしてNaHCO₃溶液で十分に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ロータリー・エバポレーターで濃縮する。201a 1.4gを暗褐色の油として得る (収率98%)。

201bの調製:

J. Med. Chem. 9, 828 (1966)に記載されたように、201a 1.2gをアセトアミドマロン酸ジエチルエステル10.5gと反応させ、これにより201b 18.2gを黄色の結晶の形態で得る (収率81%)。融点: 176 ~ 178 °C。

201cの調製:

A. L. Davisら(J. Med. Chem. 9, 828 (1966))の指示に従って、201b 18gを濃塩酸 120 mlで加水分解し、最初に201c HClを還元する。これをアンモニウムにより遊離アミノ酸201cに炭化して緑色の結晶の形態で7.4gを得る (収率71%)。融点: 約207 °C (分解)。

201dの調製:

A. L. Davisら(J. Med. Chem. 9, 828 (1966))により記載されたように、201c 5.4gをPd/C 0.8gにより水素化する。得られたアミノ化合物をエタノール68ml及び濃塩酸12mlと一緒に攪拌しながら0.5 時間にわたって還流して煮沸させる。冷却後、これをエーテル26mlと混合し、吸引濾過し、沈殿を氷冷エタノールそしてエーテルで洗浄し、80°Cで乾燥させる。201d HCl 3.3gを淡い灰色の固体物質の形態で得る (収率63%)。融点: 約296 °C (分解)。

201eの調製:

201c HCl 1.3gをDMF 15 mlに溶解し、NaH 分散液 (鉱油中60%) 0.42gと混合し、周囲温度で0.5 時間攪拌し、次いで臭化ベンジル0.66mlを滴下して添加し、その混合物を周囲温度で1 時間攪拌する。その反応混合物を氷200 ml中で混合し、酢酸エチルで2 回抽出する。合わせた酢酸エチル相を濾過し、濃縮し、エーテルに吸収させ、揮発性HClと混合し、再度濃縮する。固体残度をエーテルと混合し、

吸引濾過し、デシケーター中で P_2O_5 で乾燥し、それにより201e、RCI 1.25gをベージュ色の固体物質の形態で得る(収率72%)。融点: 88~116 °C。

201の調製:

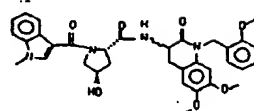
a) (2S, 4R)-4-(インドール-3-イルカルボニル)-4-ヒドロキシプロリンの合成: (2S, 4R)-ヒドロキシプロリン9.2g, CH_2Cl_2 105 ml及びクロロトリメチルシラン35.6mlを合わせ、周囲温度で1時間攪拌し、次いで1時間にわたって還流下で濃縮させ、トリエチルアミン89mlを15分以内に滴下して添加し、還流下で更に15分間濃縮させる。その反応混合物を-70 °Cに冷却し、40分以内にインドール-3-カルボン酸クロリドの溶液を CH_2Cl_2 100 ml及び酢酸エチル50ml中に滴下して添加する。その混合物を-70 °Cで更に20分間攪拌し、1.5時間以内に周囲温度に加熱する。水で冷却しながら、水180 mlそして2Nの塩酸25mlを連続して添加し、その混合物を周囲温度で更に45分間攪拌し、周囲温度で一夜放置する。生成した沈殿を吸引濾過し、 CH_2Cl_2 、水、酢酸エチルそしてエーテルで連続して洗浄し、デシケーター中で乾燥させる。(2S, 4R)-4-(インドール-3-イルカルボニル)-4-ヒドロキシプロリン15.5gをベージュ色の結晶の形態で得る(収率91%)。[α] $^{25}_D$ (MeOH) = -136.4 °

b) (2S, 4R)-4-(インドール-3-イルカルボニル)-4-ヒドロキシプロリンと201eのカップリング: (2S, 4R)-4-(インドール-3-イルカルボニル)-4-ヒドロキシプロリン0.41gをDMF 150mlに溶解し、201e RCI 0.81gと混合し、トリエチルアミンでpH 8.5に調節する。それを-20 °Cに冷却し、DPPA (ジフェニルホスホリルアジド) 0.4 mlと混合し、フリーザー中で3日放置し、冷蔵庫中で8 °Cで1日放置する。その反応混合物をロータリー・エバポレーターで濃縮し、 CH_2Cl_2 に吸収させ、希硫酸、飽和 NaHCO_3 溶液そして10%の NaCl 溶液で連続して抽出する。有機相を濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかける。0.48gの201eを溶融剤の均一な層から固体物質として得る(収率56%)。融点: 128~142 °C (分解)。[α] $^{25}_D$ (MeOH) = -103.7 °

その物質は約1:1のジアステロマー混合物を構成し、そのアミン部分において、R'は一方でR配置であり、他方でS配置である。

実施例202、(2S, 4R)-S-形態及び

実施例203、(2S, 4R)-R-形態



インドール-3-カルボン酸クロリドに代えて1-メチル-インドール-3-カルボン酸クロリドを使用し、臭化ベンジルに代えて2-メトキシベンジルクロリドを使用した以外は、その合成を実施例201に記載されたように行った。最後に、最後の反応段階の物質混合物を、酢酸エチル/MeOH (4:1)を使用してシリカゲルカラムでジアステロマーに分離した。

迅速に移動する物質(202) (R, ~0.44) を0.82gの量(収率26%)で得ることができ、これはおそらく(2S, 4R)-S-形態である。

融点: 201 ~ 208 °C

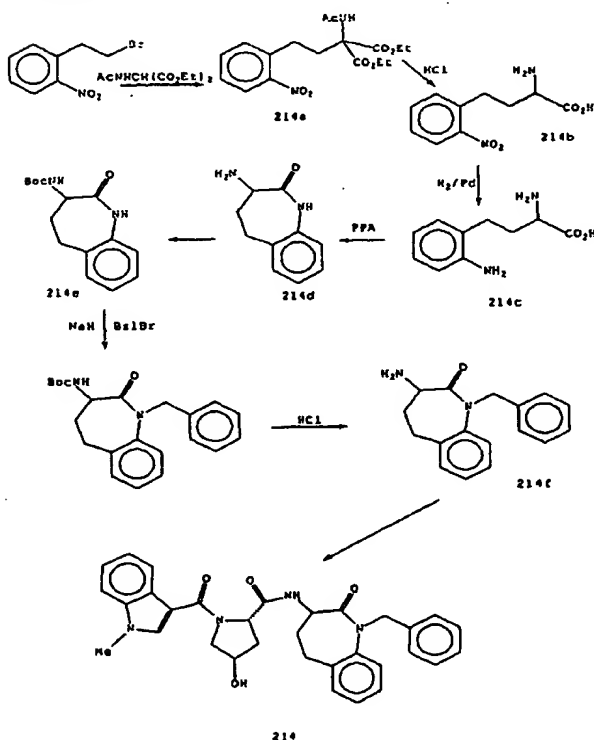
[α] $^{25}_D$ (MeOH) = -135 °C

0.31g (収率10%) を、遅く移動する物質(203) (R, ~0.38)から得た。これはおそらく(2S, 4R)-R-形態である。

融点: 123 ~ 133 °C

[α] $^{25}_D$ (MeOH) = -24.2 °C

実施例214



214aの調製

201bの調製につき記載されたようにして、2-(2-ニトロフェニル)-エチルプロミド22.5gをアセトアミドマロン酸ジエチルエステル23.4gと反応させ、これにより29.6gの214aを得る(収率83%)。

214bの調製

201cの調製と同様にして、29.6gの214aを315 mlの濃HClで加水分解し、これにより16.5gの214bを淡黄色の結晶の形態で単離する(収率91%)。

214cの調製

18.2gの214bを、Pd-Wohlr 3.25gを使用し、MeOH 600 ml及び水200 mlの溶液中で加圧下で水素化する。そうして、12.9gの214cを淡黄色の粉末の形態で得る(収率92%)。

214dの調製

12.8gの214cをポリリン酸100gと合わせ、攪拌しながら3時間にわたって120~130 °Cに加熱する。冷却後、その混合物を水約400g中で攪拌し、アンモニウムでアルカリ性にし、 CH_2Cl_2 400 mlで3回抽出する。有機抽出液を蒸発により濃縮し、残渣をエーテルと混合し、乾燥させる。8.4gの214dをベージュ色の結晶の形態で得る(収率81%)。

214eの調製

9.4gの214dをTHF 100ml及び水50mlに溶解し、12.8gの(Boc) $_2$ Oと混合し、周囲温度で30分間攪拌する。THFをロータリー・エバポレーターで除去し、得られた沈殿を吸引濾過し、乾燥させる。14.5gの214eを淡いベージュ色の結晶の形態で得る(収率98%)。

214fの調製

1.9gの214eをDMF 40 mlに溶解し、 NaH 分散液(油中60%) 0.3gと混合し、周囲温度で45分間攪拌する。反応混合物に、THF 10 ml中の臭化ベンジル0.9 mlの溶液を10分以内に周囲温度で攪拌しながら滴下して添加し、周囲温度で更に20分間攪拌する。その混合物を回転させ、残渣を CH_2Cl_2 40ml、アニソール4 ml及び40mlのジオキサン中の40% HClと混合し、周囲温度で1時間放置する。その反応混合物をロータリー・エバポレーターによる蒸発により濃縮し、残渣をエーテルで洗浄し、

次いで水50mlに溶解する。その溶液をエーテルで2回抽出し、水相を10%NaOH溶液でアルカリ性にし、エーテルで2回抽出する。濾過及び蒸発による濃縮の結果、1.63gの214fを褐色の粘り気のある油の形態で得る(収率87%)。

214 の調製

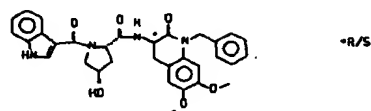
201 の調製につき記載されたようにして、(2S,4R)-N-(1-メチル-インドール-3-イルカルボニル)-4-ヒドロキシプロリン1.75gを1.62gの214fとカップリングさせる。2.6gの214を白色の結晶の形態で得る(収率80%)。

融点: 118 ~ 123 °C

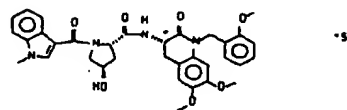
表 7

同様にして調製し得る実施例の要約

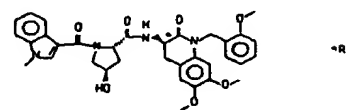
実施例201



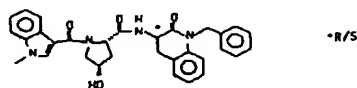
実施例202



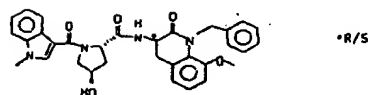
実施例203



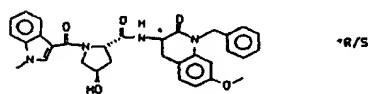
実施例204



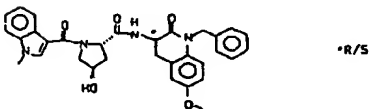
実施例205



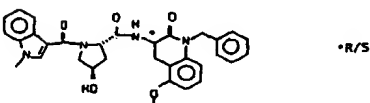
実施例206



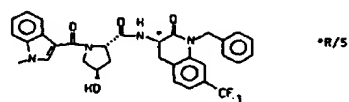
実施例207



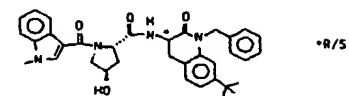
実施例208



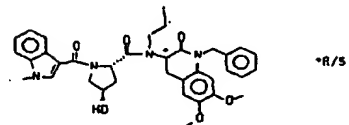
実施例209



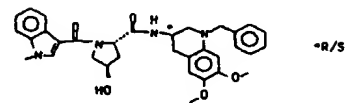
実施例210



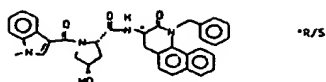
実施例211



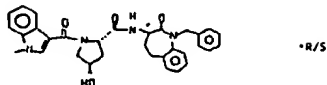
実施例212



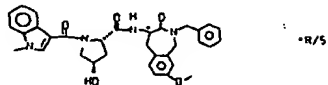
実施例213



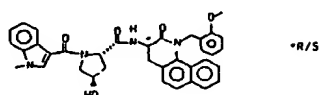
実施例214



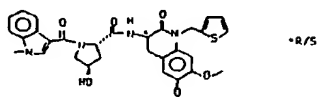
実施例215



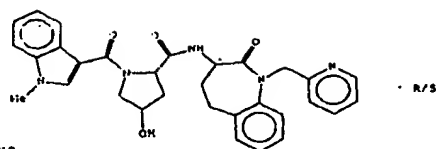
実施例216



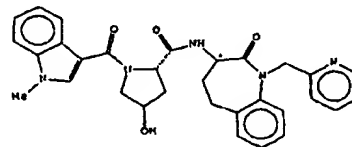
実施例217



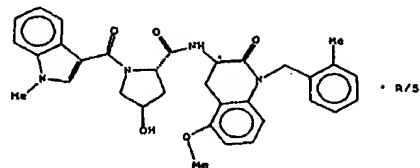
実施例218



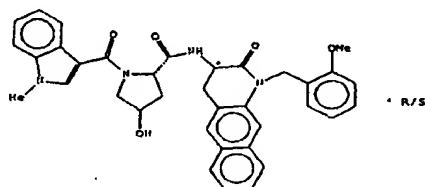
実施例219



実施例220



実施例221



物理データ:

融点をブチ(Buchi)-510-融点装置で測定し、旋光値をパーキン-エルマー(Parkin Elmer)-241-偏光計で測定した。

実施例201

融点: 128 ~142 °C (分解); $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -103.7 °C

実施例202

融点: 201 ~208 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (DMSO) = -135 °C

実施例203

融点: 125 ~133 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -24.2 °C

実施例204

融点: 128 °Cから (分解); $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -74.2 °C

実施例205

融点: 105 °Cから (分解); $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -83.3 °C

実施例206

融点: 160 ~165 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -135 °C

実施例209

融点: 220 ~250 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -77.2 °C

実施例210

融点: 220 ~235 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -101.2 °C

実施例214

融点: 118 ~123 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -84.2 °C

実施例218

融点: 137 ~142 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -95.6 °C

実施例219

融点: 120 ~126 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = +27 °C

実施例220

融点: 98 ~103 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (MeOH) = -82.8 °C

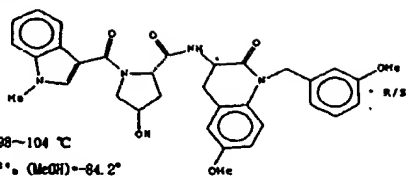
実施例221

融点: 230 ~242 °C; $[\alpha]^{20}_D$ (DMSO) = -65.8 °C

表 8

實施例222 ~231

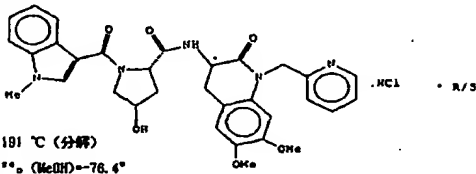
實施例222



融点: 98~104 °C

[α]_D²⁰ (MeOH) = -84.2°

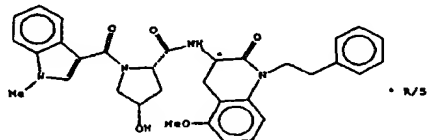
實施例223



融点: 191 °C (分解)

[α]_D²⁰ (MeOH) = -76.4°

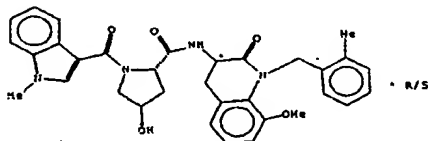
實施例224



融点: 123 ~128 °C

[α]_D²⁰ (MeOH) = -83.2°

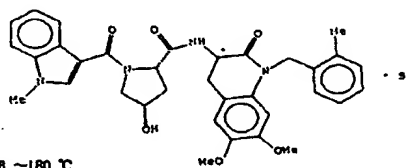
實施例229



融点: 141 ~143 °C

[α]_D²⁰ (MeOH) = -106.6°

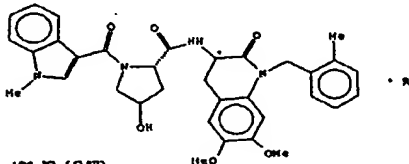
實施例230



融点: 178 ~180 °C

[α]_D²⁰ (MeOH) = -164.8°

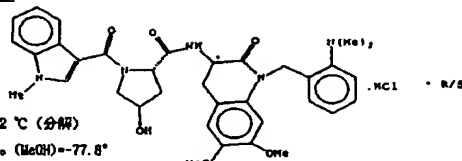
實施例231



融点: 110 ~120 °C (分解)

[α]_D²⁰ (MeOH) = -19.4°

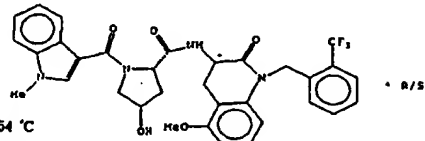
實施例225



融点: 182 °C (分解)

[α]_D²⁰ (MeOH) = -77.8°

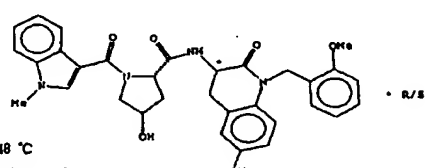
實施例226



融点: 147 ~154 °C

[α]_D²⁰ (MeOH) = -80.2°

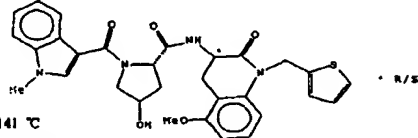
實施例227



融点: 136 ~148 °C

[α]_D²⁰ (MeOH) = -86.0°

實施例228



融点: 131 ~141 °C

[α]_D²⁰ (MeOH) = -88.8°

國際調查報告

International application No.
PCT/EP 93/02329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. 5 C07K 5/06, C07K 5/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. 5 A61K, C07K Documents searched other than previous documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Database(s) searched during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CHEMICAL ABSTRACTS, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with reference, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	EP.A2. 0394989 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 31 October 1990 (31.10.90)	1-14, 29, 30
X	EP.A2. 0482539 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 April 1992 (29.04.92)	1-14, 29, 30
X	WO.A1. 9222549 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 23 December 1992 (23.12.92)	1, 3-14, 29, 30
X	EP.A1. 0515681 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 2 December 1992 (02.12.92)	1, 3-6, 9-12, 29, 30
X	EP.A1. 0443132 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 August 1991 (28.08.91)	1, 3-8, 7-13, 29, 30
A	EP.A2. 0517569 (ADIR ET COMPAGNIE), 9 December 1992 (09.12.92)	1-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the supplementary list of Doc. C. <input type="checkbox"/> See patent family tree.		
"A" General description of the invention. "B" Description of the prior art, the state of the art to which the invention is to be applied. "C" Summary of the invention. "D" Detailed description of the invention. "E" Claims. "F" Abstract. "G" Figures. "H" Tables. "I" Other. "J" Other.		
Date of the latest communication of the international search report 7 December 1993 (07.12.93)		
Date of mailing of the international search report 1 February 1994 (01.02.94)		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office P.O. Box 1 7000 La Haye, The Netherlands		
Authorized officer The Hague, The Netherlands		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

Page 7 Observations where certain dates were found unacceptable (Continuation of Item 1 of first sheet)

The International Search Report (see next page) was filed pursuant to Article 17(2)(b) for the following reasons:

- ☒ **Claim Nos. 31**
Because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods
- ☐ **Claim Nos.:**
Because they relate in part to the international application that do not comply with the general requirements in such a extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- ☐ **Claim Nos.:**
Because they are dependent claims and are not directed to inventions with the same and third inventions of Rule 6(d).

Item 3: **Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

The International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all claimable claims.
- ☐ As it was not clear if no would be searched without effort justifying a substantial fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically Claim Nos.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:

Remarks on Payment ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's payment.
☐ No payment accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (Continuation of first sheet (1/1)) (Feb. 1997)

Document Classification (used in return register)		Publication Date	Source Family (continued)	Publication Date
EP-A2-	0394989	31/10/90	JP-A- 3627359 US-A- 8164372	05/02/91 17/11/92
EP-A2-	0482339	29/04/92	AG-A- 8592591 CH-A- 1060648 JP-A- 4297492	30/04/92 06/05/92 21/10/92
WO-A1-	9228569	13/12/92	NONE	
EP-A1-	0315601	02/12/92	WO-A- 9112006	22/08/91
EP-A1-	0443132	26/06/91	AU-D- 840189 AU-A- 6801990 CH-A- 1064080 JP-A- 4210996	19/08/91 27/06/91 02/09/92 03/08/92
EP-A2-	0517569	09/12/92	AU-A- 1735492 FR-A- 2677301 JP-A- 9170794	10/12/92 11/12/92 09/01/93

[illegible]

C (Feststellung) ALS WESSENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN		7.11.77 01.09.82.83
Kategorie	Begleitend zur Vorübersicht, wenn erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Tage	Betr. Anspruch Nr.
N	EP. A1. 0445132 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 August 1991 (29.08.91) -- -----	1, 2-5, 7-13, 29, 30
A	EP. A2. 0517589 (ADIR ET COMPAGNIE), 9 Dezember 1992 (09.12.92) -- -----	1-30

国際調査報告

16/10/93
PCT/EP 93/01329

Field I: Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht rechtmäßig urteilen lassen (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Querschnitt 1072) wurde von folgenden Gründen für bestehende Ansprüche von Rechtsmängeln betroffen:

1. ☒ Anspruch Nr. 11
nach Art 123 Abs. 2 PatG: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostikverfahren

2. ☐ Anspruch Nr. 12
nach Art 123 Abs. 2 PatG: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostikverfahren

3. ☐ Anspruch Nr. 13
nach Art 123 Abs. 2 PatG: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostikverfahren

Field II: Bemerkungen zur mangelhaften Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

1. ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

2. ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

3. ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

4. ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

Bemerkungen hinsichtlich des Widerspruchs: ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

Parental PCT/EP 93/01329 (Fortsetzung von Blatt 1) (13/10/93)

国際調査報告

16/10/93
PCT/EP 93/01329

Field I: Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht rechtmäßig urteilen lassen (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Querschnitt 1072) wurde von folgenden Gründen für bestehende Ansprüche von Rechtsmängeln betroffen:

1. ☒ Anspruch Nr. 11
nach Art 123 Abs. 2 PatG: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostikverfahren

2. ☐ Anspruch Nr. 12
nach Art 123 Abs. 2 PatG: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostikverfahren

3. ☐ Anspruch Nr. 13
nach Art 123 Abs. 2 PatG: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostikverfahren

Field II: Bemerkungen zur mangelhaften Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

1. ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

2. ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

3. ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

4. ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

Bemerkungen hinsichtlich des Widerspruchs: ☐ Die Erfindung ist nicht neu, da die Erfindung aus dem Stand der Technik bekannt ist.

Parental PCT/EP 93/01329 (Fortsetzung von Blatt 1) (13/10/93)

フロントページの続き

- (31) 優先権主張番号 P 4 3 1 5 4 3 7 . 9
- (32) 優先日 1993年5月8日
- (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
- (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, BG, BY, CA, C Z, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, UA
- (72) 発明者 シュノレンベルク ゲルト
ドイツ連邦共和国 デー55435 ガウ ア
ルゲスハイム エルンシュト ルートヴィ
ッヒ シュトラーセ 66アー

- (72) 発明者 ドーリンガー ホルシュト
ドイツ連邦共和国 デー55218 インゲル
ハイム アム ライン マーティアース
グリューネヴァルト シュトラーセ 3
- (72) 発明者 ユング ビルギット
ドイツ連邦共和国 デー55411 ピンゲン
アム ライン シュロスベルクシュトラ
ーセ 37
- (72) 発明者 ビュルガー エーリッヒ
ドイツ連邦共和国 デー55411 ピンゲン
アム ライン ライプツィヒシュトラ
ーセ 7アー